

**Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität  
Direktor: Prof. Dr. Reinhard Hickel**

**Einfluss von Polymorphismen des Interleukin-1 Gens auf  
die Manifestation der chronischen Parodontitis**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Dirk Thiessen**

**aus  
München**

**2009**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Matthias Folwaczny**

**Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Elke Holinski-Feder**

**Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR**

**Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2009**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2. Wissenschaftlicher Hintergrund</b>	<b>9</b>
2.1.    Klassifikation von Parodontalerkrankungen	9
2.2.    Epidemiologie der parodontalen Erkrankungen	10
2.3.    Ätiologie und Pathogenese von parodontalen Erkrankungen	11
2.3.1.  Parodontalpathogene Mikroorganismen	12
2.3.2.  Aktivierung des Immunsystems durch Bakterien	14
2.3.3.  Aktivierung der Granulozyten	15
2.3.4.  Aktivierung der Monozyten	17
2.3.5.  Gewebezerstörung	19
2.4.    Rolle des Interleukin-1 bei der Pathogenese der Parodontitis	21
2.5.    Erkrankungsrisiko	23
2.6.    Genpolymorphismen	24
2.7.    Pathogenetische Wirkung von Polymorphismen des Interleukin-1 auf die Manifestation einer chronischen Parodontitis	26
<b>3. Zielsetzung der Studie</b>	<b>29</b>
<b>4. Material und Methode</b>	<b>30</b>
4.1    Studienpopulation	30
4.1.1.  Auswahl der Studienpopulation	30
4.1.2.  Befunderhebung	31
4.1.3.  Auswahlkriterien für die Untersuchungsgruppe	32

4.1.4.	Auswahlkriterien für die Kontrollgruppe	32
4.2.	Blutentnahme	33
4.2.1.	Aufbereitung der Blutproben	33
4.2.1.1.	DNA-Isolation unter Verwendung des QIAamp® Blood Midi Kit	34
4.2.1.2.	DNA-Isolation unter Verwendung der Aussalzmethode	34
4.2.1.3.	Bestimmung der Konzentration der Nukleinsäuren	36
4.2.2.	Genotypisierung	37
4.2.2.1.	Untersuchte Polymorphismen	37
4.2.2.2.	Methoden der Genotypisierung	38
4.2.2.3.	Polymerasekettenreaktion (PCR)	38
4.2.2.4.	Restriktions-Fragment-Längenpolymorphismus-Analyse	41
4.2.2.5.	Agarosegelelektrophorese	42
4.2.2.6.	Real-time PCR (RT-PCR) mit dem LightCycler 480	45
4.2.2.7.	Realtime-PCR Durchführung	46
<b>5.</b>	<b>Statistische Auswertung</b>	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>51</b>
6.1.	Charakteristika der beiden Studienpopulationen	51
6.2.	Ausgeschlossene Proben	52
6.3.	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	54
6.4.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele in der Gesamtpopulation	54
6.5.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele in Bezug zum Nikotinabusus	56

6.5.1.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Raucher	59
6.5.2.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Nichtraucher	61
6.6.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele in Bezug zum Geschlecht	64
6.6.1.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Männer	64
6.6.2.	Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Frauen	66
6.7.	Der zusammengesetzte, mit Parodontitis assoziierte Genotyp	68
6.8.	Vergleich der Verteilung von Genotypen und Allelen mit Referenzpopulationen	69
<b>7.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>71</b>
7.1.	Genetische Faktoren in der Pathogenese der Parodontitis	71
7.2.	Studiendesign	73
7.3.	Auswahl der Studienpopulation	74
7.4.	Ethnische Unterschiede bei genetischen Studien	76
7.5.	Validität der verwendeten Genotypisierungsmethoden	77
7.6.	Modelle zum Einfluss der Interleukin-1 Polymorphismen	78
7.7.	Bewertung der Ergebnisse	79
7.8.	Schlussfolgerung	83
<b>8.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>86</b>

<b>10. Anhänge</b>	<b>108</b>
10.1.    Daten der Parodontitisgruppe	108
10.2.    Daten der Kontrollgruppe	116
<b>11. Danksagung</b>	<b>132</b>
<b>12. Lebenslauf</b>	<b>133</b>

## 1. Einleitung

In den letzten Jahren wurde vermehrt die genetische Prädisposition von unterschiedlichen Krankheiten diskutiert (Khoury et al. 2003). Dabei fällt immer wieder der Begriff „Polymorphismus“. Er ist abgeleitet von der latinisierten Form des griechischen Wortes πολυμορφισμός, welches „Vielgestaltigkeit“ bedeutet. Unter Polymorphismus versteht man das Phänomen, dass in einer Population mehrere verschiedene Varianten (Allele) eines Gens in nennenswertem Anteil zu finden sind. Ein solches Allel kann Auswirkungen auf die Expression von Proteinen und damit auf die Ausprägung von Erkrankungen haben. So konnte in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass bestimmte Polymorphismen mit Entzündungserkrankungen, wie Colitis ulcerosa (Glass et al. 2007) oder Morbus Crohn (Prescott et al. 2007, Glas et al. 2008), korrelieren.

Auch bei parodontalen Erkrankungen wurden in der Vergangenheit intensiv genetische Zusammenhänge diskutiert. Die marginale Parodontitis ist eine durch bakterielle Plaque verursachte, multifaktoriell modulierte, chronisch entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparats (Page und Kornman 1997). Diese Entität ist bei Erwachsenen der häufigste Grund für den Verlust von Zähnen (Assuma et al. 1998). Umweltfaktoren, wie etwa Mikroflora, sozioökonomische Einflüsse und Allgemeinerkrankungen, verursachen und beeinflussen Parodontiden (Page et al. 1997). Dabei reagiert jeder Mensch auf vergleichbare pathogenetische Einflüsse unterschiedlich. Dies ist nicht zuletzt auf das individuelle genetische Profil zurückzuführen.

In verschiedenen Zwillingsstudien wiesen Michalowicz et al. (1991) die Beteiligung genetischer Faktoren an der Pathogenese der chronischen Parodontitis nach. Es gilt im Allgemeinen als anerkannt, dass bei der parodontalen Destruktion vor allem die zelluläre Immunantwort eine

entscheidende Rolle spielt (Page und Kornman 1997; Kornman et al. 1997; van Dyke et al. 1993). Interleukin-1 (IL-1) gehört als zentrales, proinflammatorisches Zytokin zu den wichtigsten entzündungsfördernden Botenstoffen des Immunsystems. Kornmann et al. (1997) beschrieben erstmals einen Zusammenhang zwischen dem zusammengesetzten Polymorphismus vom IL-1A-889 und IL-1B+3954 und der Schwere der Ausprägung einer chronischen Parodontitis bei Nichtrauchern. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden in zahlreichen Studien unterschiedliche Formen der Parodontitis mit verschiedenen Kandidatengen assoziiert. Bei diesen Untersuchungen lag ein Schwerpunkt auf der Suche nach einer Assoziation zwischen der chronischen Parodontitis und Polymorphismen des Interleukin-1 Gens. Die erzielten Ergebnisse sind recht widersprüchlich (Huynh-Ba 2007). Dabei ist ein Problem älterer Studien der zu kleine Stichprobenumfang. So untersuchten Kornman et al. (1997) lediglich 43 Proben mit schwerer Parodontitis.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde der Einfluss der IL-1B+C3954T (rs1143634), IL-1B-T511C (rs16944), IL-1B-T31C (rs1143627), IL-1RN+T2018C (rs419598), IL-1A+G4848T (rs17561), IL-1A-C889T (rs1800587) Polymorphismen und des IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663) Mini-Satelliten auf die phänotypische Ausprägung einer chronischen Parodontitis in einer großen mitteleuropäischen, kaukasischen Population untersucht.

## 2. Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1. Klassifikation von Parodontalerkrankungen

Es gibt verschiedene Verlaufsformen und klinische Ausprägungen von Parodontalerkrankungen. Der *“International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions“* erarbeitete 1999 die aktuell gültige Klassifikation der Parodontalerkrankungen (Armitage 1999), die die Deutsche Gesellschaft für Parodontologie (in deutscher Übersetzung) als verbindliche Nomenklatur auch für Deutschland übernommen hat (DGP 2002).

Die Einteilung der Parodontiden wird nicht mehr durch das Patientenalter bei der Erstdiagnose definiert (juvenile bzw. adulte Parodontitis), da epidemiologische Daten und klinische Erfahrung zeigen, dass diese Erkrankungsform nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei Kindern und Jugendlichen auftreten kann (Papapanou 1996). Vielmehr ist der Verlauf der Erkrankung hervorgehoben worden: Neben der chronischen Parodontitis, die durch einen langsamen und schubweisen Verlauf gekennzeichnet ist, gibt es die aggressive Parodontitis, die einen raschen foudroyanten Verlauf aufweist. Beide Formen können lokalisiert oder auch generalisiert auftreten.

Daneben besteht weiterhin die Gruppe der nekrotisierenden parodontalen Erkrankungen, sowie die Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen. Erstmals wurden auch alle Formen der Gingivitis als eigenständige Erkrankung klassifiziert, sowie der parodontale Abszess als eigene Kategorie hinzugefügt. Parodontal-endodontische Läsionen, sowie angeborene und erworbene Missbildungen finden in weiteren einzelnen Kategorien Berücksichtigung. Dennoch sind die Übergänge fließend, so dass es gelegentlich schwierig bleibt, bestimmte Krankheitsbilder einzelnen Untergruppen genau zuzuordnen.

In dieser Arbeit geht es, soweit nicht anders erwähnt, um die chronische Form der marginalen Parodontitis.

## 2.2. Epidemiologie der parodontalen Erkrankungen

Weltweit ist die Prävalenz parodontaler Erkrankungen hoch. In der vierten Deutschen Mundgesundheitsstudie / DMS VI 2007 (Hoffmann et al. 2007) wird bei Erwachsenen die Verbreitung von mittelschweren Parodontopathien mit 52,7 Prozent und von schweren Formen mit 20,5 Prozent angegeben. Bei den Senioren sind 48,0% von einer mittelschweren und 39,8% von einer schweren Parodontitis betroffen. Dabei haben diese Erkrankungsformen bei Erwachsenen und Senioren seit der letzten Erhebung 1997 um 26,9 Prozentpunkte bzw. 23,7 Prozentpunkte zugenommen. Kleber (2000) berichtet, dass die meisten Erwachsenen in unterschiedlichem Ausmaß von gingivalen Erkrankungen oder chronischen Parodontitiden betroffen sind. Weniger häufig kommen strukturzerstörende Sonderformen der Parodontitis im Kinder-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter vor. Neben den entzündlichen Parodontalerkrankungen sind die atrophischen Formen und Rezessionen mit 55% der Erkrankten zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr und 78% zwischen 55 und 59 Jahren ebenfalls weit verbreitet (Micheelis und Reich 1999).

Epidemiologische Studien zeigen eine hohe Inzidenz von parodontalen Erkrankungen unter Erwachsenen auch in der übrigen westlichen Welt (Ciancio 2003). Neuere Daten aus der britischen Bevölkerung belegen, dass bezahnte Erwachsene zu 79% Zahnfleischbluten, zu 88% Zahnstein und zu 69% parodontale Taschen aufweisen, darunter 10 % mit tiefen Taschen (Marsh und Martin 2003, S. 122). Morris et al. (2001) berichten, dass 40 bis 45% der Erwachsenen eine mäßig destruktive Parodontalerkrankung aufweisen. 5 bis 10% leiden an einer schweren Form. Weiterhin stellten sie fest, dass

Erwachsene zu 72% zu sichtbarer Plaque- und zu 73% zu Zahnsteinbildung neigen. In einer weiteren Studie konnte eine Gingivitis an durchschnittlich drei bis vier Zähnen an über 50% von in den USA lebenden Individuen diagnostiziert werden. 67% dieser Bevölkerungsgruppe weisen subgingivalen Zahnstein (Konkremente) und ca. 30% eine marginale Parodontitis auf. Tiefe parodontale Taschen von  $\geq 6$  mm wurden bei weniger als 5% und Stützgewebeverluste von  $\geq 3$  mm bei 40% der Studienpopulation gefunden (Oliver et al. 1998).

### 2.3. Ätiologie und Pathogenese von parodontalen Erkrankungen

Die charakteristischen gewebezerstörenden Entzündungs- und Immunprozesse bei einer Parodontitis sind außerordentlich komplex und werden bisher nur sehr unvollständig verstanden. Nach aktuellen pathogenetischen Modellen bildet die Gingivitis eine regelmäßige Vorstufe aller parodontalen Erkrankungen. Empirische Untersuchungen zeigen, dass es Patienten gibt, die über viele Jahre an einer persistierenden Gingivitis leiden, jedoch keinen oder nur einen geringen Verlust von parodontalem Gewebe aufweisen. Hingegen kommt es bei anderen Patienten trotz vergleichbarer Mundhygiene zu einem erheblichen Verlust parodontalen Gewebes (Offenbacher et al. 1996, Page et al. 1997). Inzwischen geht man bei der Entstehung einer Parodontitis von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Es besteht eine komplexe Interaktion zwischen der Wirtsantwort und einer Infektion mit potentiell parodontopathogenen Keimen. Nur dadurch ist letztendlich zu erklären, weshalb sich trotz ähnlicher Verhältnisse die Intensität der parodontalen Erkrankung von Patient zu Patient unterscheidet (Mutschelknauss 2000).

### 2.3.1. Parodontalpathogene Mikroorganismen

Marginale Parodontitiden sind bakteriell verursachte Entzündungen des Zahnhalteapparats (Haffajee und Socransky 1994). Verantwortlich dafür sind vor allem anaerobe Bakterien und Spirochäten (Kinane und Lapin 2002). Vom Erkrankungsprozess ist das Parodontium in seiner Gesamtheit, das heisst Gingiva, Desmodont, Wurzelzement und Alveolarknochen betroffen. Die spezielle Anatomie des dentogingivalen Übergangs, also des Übergangs von den Hartgeweben des Zahnes zu den Weichgeweben des Parodontiums, bietet ideale Voraussetzungen für die Etablierung von mikrobiellen Infektionen.

Der primäre Ursachenkomplex basiert auf einer insuffizienten Mundhygiene, da diese zur Bildung von supra- und subgingival gelegenen harten (Konkremete) und weichen Belägen (Plaque) führt. Persistieren diese Beläge über eine längere Zeit, entwickelt sich aus der zunächst physiologischen mikrobiellen Flora eine pathogene Mikroflora. Die unspezifische Plaquehypothese (Loesche 1976) stellte lange Zeit die Grundlage zur Entstehung der Parodontitis dar: sie besagt, dass die allgemeine Zunahme der Plaquemenge per se zu einer Parodontitis führen kann. Jedes im Sulkus vorkommende Bakterium wäre also durch bestimmte Pathogenitätsfaktoren in der Lage eine Parodontitis auszulösen. In der ökologischen Plaquehypothese postulierte Marsh (1994) eine dynamische Beeinflussung der Immunantwort durch die dentale Plaque, was zu einer Veränderung der Umweltfaktoren subgingival und damit zu einer Verschiebung des mikrobiologischen Gleichgewichts führt. Mittlerweile wurde, trotz uneinheitlicher Ergebnisse verschiedener Studien, eine enge Korrelation zwischen bestimmten Keimen und dem Schweregrad der einzelnen Parodontopathien festgestellt.

Wolff et al. (1993) wiesen eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl von *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (aktuelle Nomenklatur: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* und

der Taschentiefe nach. Lowenguth et al. (1995) fanden bei fortschreitenden parodontalen Erkrankungen unter anderem auch *Campylobacter rectus* und *Fusobacterium nucleatum*. In einem Konsensuspapier der American Academy of Periodontology (AAP 1996) werden *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* sowie *Bacteroides forsythus* (neue Nomenklatur: *Tannerella forsythia*) ein sehr hohes krankheitsauslösendes Potential zugeordnet. Socransky et al. (1997) untersuchten mikrobielle Komplexe in subgingivaler Plaque und beschrieben für Spezies „roter Komplexe“ (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* und *Treptonema denticola*) eine auffallende Verbindung zu den klinischen Parametern der Parodontalerkrankung, besonders zu Taschentiefe und Sondierungsblutung. Die anaeroben Bedingungen, die in der parodontalen Tasche zu finden sind, begünstigen das Wachstum dieser anaeroben oder fakultativ anaeroben, gramnegativen, parodontopathogenen Bakterien und verdrängen die grampositiven Bakterien des gesunden subgingivalen Kompartiments (Müller 2001). Die gramnegativen Bakterien organisieren sich zu einem komplexen, äußerst widerstandsfähigen Biofilm, der es ihnen ermöglicht, metabolisch miteinander zu kommunizieren (Whittaker et al. 1996). Biofilme sind räumlich organisierte Komplexe von Mikroorganismen, welche mit der quasi anorganischen Wurzeloberfläche verbunden und in einer extrazellulären Matrix eingebettet sind (Sanderink et al., 2004). Diese Komplexbildung bietet den Bakterien sowohl Schutz vor antibiotischen Wirkstoffen als auch vor den immunologischen Abwehrmechanismen des Wirts (Khoury et al. 1992). Insbesondere wird der Abbau durch polymorphkernige Granulozyten behindert. Die Pathogenität der Bakterien wird zudem durch die subgingivale Lage des Biofilms, die ihn für Mundhygienemaßnahmen unzugänglich macht, noch drastisch gesteigert (Müller 2001). Die einzig wirksame Art, den Biofilm zu zerstören, bleibt die mechanische

Wurzelreinigung und Wurzelglättung im Rahmen einer zahnärztlichen Parodontaltherapie.

### 2.3.2. Aktivierung des Immunsystems durch Bakterien

Wie schon erwähnt sind Bakterien die primär auslösende Ursache für eine sich entwickelnde Gingivitis. Die subgingivale Mikroflora, vor allem gramnegative Bakterien, geben Enzyme und Endotoxine an das umliegende parodontale Gewebe ab. Diese Proteasen, Kollagenasen und Hyaluronidasen bewirken, zusammen mit der das Immunsystem stimulierenden Wirkung der Lipopolysaccharide (LPS), eine direkte bzw. indirekte Schädigung der Zellen und Strukturen des Parodontiums (Slots 1979). Dabei sind die bakteriellen Lipopolysaccharide als stärkste Auslöser einer immunologischen Entzündungsreaktion zu sehen (Loppnow et al. 1989). Durch den Kontakt des LPS mit den Wirtszellen, va. den Zellen des Saumepithels, wird die angeborene Immunabwehr aktiviert. Dendritische Zellen, wie etwa die vom Langerhans Typ, transportieren später die mikrobiellen Antigene zu den lokoregionalen Lymphknoten. Dort regen sie Leukozyten an, Antikörper gegen spezifische Bakterienantigene zu bilden. Darüber hinaus haben B-Zellen Antigen präsentierende Wirkung und produzieren pro- und antiinflammatorische Zytokine, wie z.B. Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8), aber auch Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Diese Zytokine werden auch von Epithelzellen und Lymphozyten des Saumepithels gebildet und sorgen in der Folge für eine Aktivierung der neutrophilen Granulozyten.

### 2.3.3. Aktivierung der Granulozyten

Die humorale Immunantwort wäre effizienter, wenn es im parodontalen Gewebe zur Proliferation von B-Zellen zu Plasmazellen käme. Diese findet jedoch im erkrankten parodontalen Gewebe nicht statt (Takahashi et al. 1996, Koulouri et al. 1999). Die Migration von Leukozyten in das entzündete Gewebe ist unspezifisch, wird aber durch die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, wie ELAM-1 (endothelial leucocyte adhesion molecule-1) und ICAM-1 (intercellular attachment molecule-1) auf der Oberfläche von vaskulären Endothelzellen verstärkt. Nach Anheftung von Leukozyten, vor allem von neutrophilen Granulozyten, an die Gefäßwand kommt es zur Leukodiapedese. Die Leukozyten wandern entlang eines intraepithelialen Konzentrationsgradienten der beteiligten Chemokine beziehungsweise Oberflächenrezeptoren durch Saum- und Sulkusepithel in das Zentrum der Entzündung. Man spricht von Chemotaxis. So entsteht ein Leukozytenwall zwischen Epithel und Plaque (Zambon et al. 1996). Bei ausreichend starker Invasion des subepithelialen Bindegewebes kann das LPS der parodontopathogenen Keime an den Epithelzellen direkt die Expression von leukodiapedeseinduzierenden Selektinen auslösen (Darveau et al. 1997).

Endotheliale und leukozytäre Adhäsionsmoleküle, wie der Integrin-Rezeptor LFA-1, ein Adhäsion auf der Oberfläche der neutrophilen Granulozyten (Genco 1992), Interleukin 8 oder ICAM-1 (Tonetti et al. 1994, Moughal et al. 1992), spielen eine wichtige Rolle für die Chemotaxis. Sie sind zusammen mit anderen Prozessen für die Aufrechterhaltung einer Population von wichtigen Entzündungs- und Immunzellen an spezifischen Orten der Entzündung notwendig. Fibroblasten werden durch Entzündungsmediatoren zur verstärkten Chemokinproduktion angeregt, die unter anderem eine größere vasale Permeabilität für Blutbestandteile bewirken (Meikle et al. 1994, Kinane et al. 1991). Die eingewanderten neutrophilen Granulozyten phagozytieren pathogene

Keime und lösen diese mittels oxidierender Enzymsysteme, wie dem NADP-Oxidase-System (Dennison und van Dyke 1997) oder nicht oxidierender Enzyme, wie Lysozym, Calprotectin und Kathepsin-G (Miyasaki et al. 1993), auf.

Humorale Faktoren der spezifischen und unspezifischen Immunabwehr, das Komplementsystem, sowie spezifisch gegen die parodontopathogenen Bakterien gerichtete Antikörper verstärken die Phagozytose. So werden pathogene Mikroorganismen durch Komplementproteine, wie C3b, C4b oder auch durch Immunglobuline der Klasse IgG1 und IgG2, opsoniert. Makrophagen, Monozyten und neutrophile Granulozyten erkennen diese Markierungen und phagozytieren danach effektiver.

Neutrophile Granulozyten und Makrophagen repräsentieren die erste unspezifische Immunreaktion bei der parodontalen Entzündung. Die zentrale pathogenetische Bedeutung dieser beiden Zellpopulationen wird durch die Beobachtung verdeutlicht, wonach bei der voranschreitenden und schweren Parodontitis eine verminderte Leukozytenanlagerung und -ansammlung anzutreffen ist (Kinane und Lapin 2002). Ist es der Wirtsabwehr dagegen möglich, unverzüglich mit ausreichend vielen und wirksamen Antikörpern die ins Gewebe eindringenden Antigene durch neutrophile Granulozyten zu beseitigen, verläuft die Entzündung oberflächlich und eine Gewebedestruktion bleibt aus (Seymour 1991). In diesem Stadium kann es zur *restitutio ad integrum* kommen.

#### 2.3.4. Aktivierung der Monozyten

Wie erwähnt entsteht die Parodontitis fast immer aus einer Gingivitis, nicht aus jeder Gingivitis entwickelt sich jedoch zwangsläufig eine Parodontitis (Saxe et al. 1967). Bei einer Gingivitis findet man vornehmlich T-Lymphozyten im Infiltrat und der systemische Lymphozytentiter ist nur minimal erhöht oder entspricht dem Serumniveau (Kabashima et al. 1991).

Histologisch ist der Unterschied zwischen einer Gingivitis und einer Parodontitis durch den Übergang von einer T-Zell dominierten zu einer B-Zell dominierten Läsion charakterisiert (Page und Schröder 1976). Die Anzahl der Bakterien nimmt zu und im Zuge der parodontalen Taschenbildung etabliert sich eine subgingivale Plaque (Müller 2001). In der Sulkusflüssigkeit von Patienten mit fortgeschrittener Parodontitis konnte eine erhöhte Konzentration von spezifischen Antikörpern gegen vier Mikroorganismen der pathogenen Plaque (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, und *Fusobacterium nucleatum*) nachgewiesen werden (Plombas et al. 2002), während bei initialer Parodontitis kein oder nur ein minimal erhöhter Antikörpertiter festzustellen war (Tanner et al. 2000). Auch die Zusammensetzung der Keimflora ändert sich: während die Streptokokkenpopulation abnimmt, vermehren sich anaerobe Aktinomyzeten und gramnegative Kokken bzw. Stäbchen. Eine länger andauernde Entzündung führt meist zur Umwandlung des Saumepithels in das so genannte Taschenepithel. Durch eine vermehrte Proliferationsrate im basalen Bereich migriert das Saumepithel progredient nach apikal und weist eine erhöhte Permeabilität für größere Moleküle auf (Müller, 2001). Bakterien infiltrieren das Epithelgewebe, was eine höhere Konzentration an bakteriellen Produkten, vor allem der Lipopolysaccharide (LPS) zur Folge hat. Endothelzellen der subepithelialen Blutgefäße bilden, durch die verstärkte Anwesenheit von LPS angeregt, zusätzliche Integrine. Analog zum ICAM-1 bei den neutrophilen

Granulozyten, führt nun das „Endothelial cell adhesion molecule-1“ (ECAM-1) zur Diapedese von Monozyten. Diese sind die Vertreter des retikuloendothelialen Systems (RES) (Kornman et al. 1997). Die Monozyten differenzieren sich im Gewebe zu Makrophagen. Diese sind wichtige Effektorzellen sowohl der angeborenen als auch der erworbenen Immunabwehr, die eine Vielzahl von Zytokinen sezernieren. Dazu zählen unter anderem IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  (Stashenko & Obernesser 1991), TNF- $\alpha$  (Salvi et al. 1997), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) (Page 1991), sowie Prostaglandin E2 (PGE-2) (Offenbacher et al. 1994). Außerdem phagozytieren sie Bakterien und präsentieren den CD4-Helferzellen die Antigene über MHC-II-Komplexe.

Schon in frühen Entwicklungsstadien, während der Phase der Antigenpräsentation und T-Zell-Proliferation, differenzieren sich drei verschiedene Formen von T-Helferzellen (TH-1, TH-2 und TH-3 Zellen) aus TH-Vorläuferzellen (Mc Donald 1999). Sie setzen verschiedene Arten von Zytokinen frei: TH-1-Zellen sezernieren überwiegend IL-2, IL-12, Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und TNF- $\alpha$ . Die TH-1-Zellen aktivieren so die angeborene, monozytische und proinflammatorische Immunreaktion. IFN- $\gamma$  gilt als der stärkste makrophagenaktivierende Faktor (Abbas et al. 1996). TH-2-Zellen exprimieren vor allem IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13, was zu einer Immunantwort des adaptiven Immunsystems führt (Offenbacher et al. 1996). Die Differenzierung von B-Lymphozyten zu Antikörper produzierenden Plasmazellen wird angeregt, sowie eine entzündliche Makrophagenaktivierung unterdrückt. Die von den Plasmazellen freigesetzten Immunglobuline schützen den Wirt unter anderem durch Hemmung der bakteriellen Adhärenz, Inaktivierung der bakteriellen Toxine und Opsonierung der Antigene (Offenbacher et al. 1994). TH-3-Zellen sezernieren den „*Secreted Transforming Growth Factor*“ (TGF- $\beta$ ), der ein antiinflammatorisch wirksames Zytokin ist, von dem 3 Isoformen (TGF- $\beta$  1-3) bekannt sind (Lin et al. 2006, Kinane 2002). Die Dominanz von TH-1 oder TH-2 Zellen und das damit jeweils

vorherrschende Zytokinprofil scheint für den Verlauf der parodontalen Erkrankung, insbesondere für die Progression und die Gewebeerstörung, entscheidend zu sein (Gemmell et al. 2002).

### 2.3.5. Gewebeerstörung

Klinisch imponiert die fortgeschrittene Parodontitis durch progredienten Attachmentverlust und Knochenabbau. Das beim Gesunden bestehende Gleichgewicht zwischen Resorption und Synthese kollagener und ossärer Strukturen verschiebt sich zugunsten der abbauenden Prozesse. Die Destruktion kann auf drei Wegen initiiert werden.

Erstens können parodontopathogene Mikroorganismen proteolytische Enzyme sezernieren, die das Gewebe direkt schädigen. Zweitens regen die bakteriellen Produkte, wie LPS, Enzyme oder Toxine die Sekretion von gewebeauflösenden Enzymen an. Drittens können bakterielle Zellfragmente selbst Makrophagen und Lymphozyten zur Zytokinexpression anregen (Birkedal-Hansen et al. 1993). Die sich ausbreitende Entzündung hat zur Folge, dass Entzündungsmediatoren vermehrt freigesetzt werden. PGE-2, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  vermitteln die charakteristische Knochen- sowie Bindegewebsdestruktion der Parodontitis. Sowohl das Entzündungsinfiltrat als auch der mikrobielle Biofilm können sich somit in apikaler Richtung ausbreiten. Der Schweregrad der Parodontitis steht in direkter Beziehung zum Ausmaß der Entzündungsreaktion, repräsentiert durch die Produktion von PGE-2, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  (Shapira et al. 1994). PGE-2 vermittelt den Knochenabbau, indem es Osteoklasten aktiviert. Neben Zytokinen sezernieren Makrophagen auch gewebeabbauende Enzyme, insbesondere Matrixmetalloproteinasen (MMP). Sie bauen Kollagen direkt ab und nehmen so eine herausragende Stellung bei der Gewebedestruktion der extrazellulären Matrix ein. Auch parodontale Fibroblasten und neutrophile Granulozyten, die physiologischerweise eher protektiv wirken, produzieren nun unter dem Einfluss

von proinflammatorischen Zytokinen Matrixmetalloproteinasen (Reynolds und Meikle 1997). Die sich vertiefenden parodontalen Taschen bieten den vornehmlich anaeroben parodontopathogenen Keimen verbesserte Lebensbedingungen, indem die Bakterien vor Sauerstoff geschützt werden und durch die vermehrte Produktion von Sulkusflüssigkeit zunehmend Nährstoffe erhalten. Ein „circulus vitiosus“ entsteht.

Neuere Forschungen zeigten, dass ein weiteres potentes Regelsystem für den Knochenumbau existiert, das sog. RANK/RANKL- System. Dabei steht „RANKL“ für „*receptor activator for nuclear factor kappa ligand*“, ein Faktor, der auf Osteoblasten, Fibroblasten, Lymphozyten, Gefäß-, Endothelzellen und anderen Zellen vorkommt. Der passende Rezeptor (RANK) befindet sich auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen. Bindet RANKL an diesen Rezeptor kommt es zu einer Aktivierung reifer Osteoklasten sowie zu einer gesteigerten Differenzierung von Vorläuferzellen der Osteoklasten. Die Regulation erfolgt durch Osteoprotegrin (OPG), das RANK inaktiviert. Das Verhältnis von RANKL zu OPG scheint dabei entscheidend für das Vorliegen von Knochenresorption oder -synthese zu sein. In vielen Fällen führt dabei ein Übergewicht von RANKL zu gesteigertem Knochenabbau (Götz et. al. 2008). Damit kann das RANKL-System einen wichtigen Einfluss auf die Pathogenese der Parodontitis haben. So wiesen Wara-aswapati et al. (2007) einen erhöhte RANKL mRNA-Spiegel im parodontalen Gewebe und eine vermehrte RANKL/OPG Expression bei chronischer Parodontitis nach.

## 2.4. Rolle des Interleukin-1 bei der Pathogenese der Parodontitis

Interleukin-1 gehört als proinflammatorisches Zytokin zu den wichtigsten entzündungsfördernden Signalstoffen des Immunsystems. Man unterscheidet IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$ . Sie haben ein Molekulargewicht von jeweils 17,5 kDa und verhalten sich agonistisch zueinander. IL-1 $\alpha$  wirkt vor allem membrangebunden, während IL-1 $\beta$  überwiegend sezerniert wird. Zur IL-1 Familie zählt auch der IL-1 Rezeptorantagonist (IL-1RA) (Dinarello 1994). Die Polypeptide der IL-1 Familie binden an zwei unterschiedliche Rezeptoren (IL-1RI und IL-1RII), wobei der IL-1RI-Rezeptor der eigentliche Initiator für die Signaltransduktion von IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  ist. IL-1 $\beta$  bindet zwar auch an den IL-1RII Rezeptor, allerdings ohne eine Signalumsetzung zu induzieren. IL-1RA ist bei der Signaltransduktion ein kompetitiver Hemmstoff (Colotta et al. 1993, Sims et al. 1994).

IL-1 wird von sehr vielen unterschiedlichen Zelltypen produziert, vor allem aber von Monozyten und Makrophagen (Matsuki et al. 1991). IL-1 regt die Bildung von Adhäsionsmolekülen auf Fibroblasten, endothelialen Zellen und den Zellen des Immunsystems, wie zum Beispiel Lymphozyten und Monozyten, an und initiiert und regelt damit die Leukodiapedese (Takahashi et al. 1994). IL-1 Rezeptoren ermöglichen es Lymphozyten und Makrophagen, sich direkt an das Bindegewebe zu heften und zu ortsansässigen Zellen des entzündlichen Infiltrates zu werden (Hayashi et al. 1994).

IL-1 $\alpha$  aktiviert unter anderem bei Monozyten und Fibroblasten eine verstärkte Freisetzung von PGE<sub>2</sub> und Matrixmetalloproteinasen (MMP) (Birkedal-Hansen 1993), hemmt gleichzeitig die Kollagensynthese und steigert die Kollagenaseproduktion (Stashenko und Jandinski 1991). Die regenerative Kollagenbildung wird unterdrückt und damit ein Zusammenbruch von Weichgewebe bewirkt. PGE<sub>2</sub> führt an den subepithelialen Gefäßen zur Vasodilatation und erhöhter Permeabilität, was die Leukodiapedese zusätzlich

erleichtert (Gemell et al. 1997; Salvi et al. 1997). Darüber hinaus wirkt IL-1 $\alpha$  aktivierend auf Osteoklasten und induziert somit einen Knochenabbau (Stashenko et al. 1987). Je höher der Interleukin-1 Spiegel ist, desto progredienter und ausgedehnter findet die Destruktion statt. Andere Interleukine, wie IL-10 und IL-11, die normalerweise die Expression von IL-1 hemmen, scheinen bei der Regulation der IL-1 Freisetzung eine wichtige Rolle zu spielen (Seymour und Gemmell 2001). IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  regen an Makrophagen (autokriner Wirkmechanismus) und Fibroblasten (parakriner Wirkmechanismus) die Sekretion von IL-6 an, das an Plasmazellen zu einer verstärkten Sekretion von Immunglobulinen führt. Somit wird auch die humorale, adaptive Immunabwehr durch IL-1 $\beta$  verstärkt (Gemmell et al. 1997).

Preiss und Meyle (1994) konnten einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und einem erhöhten IL-1 $\beta$  Spiegel in der Sulkusflüssigkeit nachweisen. Jandinski et al. (1991) fanden einen erhöhten IL-1 $\beta$  Spiegel bei Parodontitis-Patienten im parodontalen Gewebe. Stashenko et al. (1991) verglichen die IL-1 Konzentration bei Patienten, die an aktiver und inaktiver Parodontitis litten, mit der von gesunden Probanden. Die Patienten mit der aktiven Form der Parodontitis zeigten eine signifikant höhere Konzentration von IL-1 $\beta$ , als die mit der passiven Form und die gesunden Probanden. Im Tierversuch mit Primaten reduzierte sich unter dem Einfluss von *Porphyromonas gingivalis* bei lokaler Applikation von IL-1 bzw. TNF- $\alpha$  Rezeptorblockern der bindegewebige Attachmentverlust um fast 51% und der Verlust der alveolären Knochenhöhe um beinahe 91% (Delima et al. 2001). Ferreira et al. (2008) wiesen eine unabhängige und additive Modulation des IL-1 Spiegels im parodontalen Gewebe in Abhängigkeit von dem IL-1 $\beta$  +3954 Polymorphismus und dem Nachweis von Bakterien des „red complex“ nach. So wird in verschiedenen Studien dem IL-1 eine entscheidende Rolle bei der Zerstörung parodontalen Gewebes und beim Knochenverlust zugesprochen (Taubman et al. 2001, Graves et al. 2003).

## 2.5. Erkrankungsrisiko

Genetische Varianten und Umwelteinflüsse einschließlich der bakteriellen Infektion, sind die entscheidenden Determinanten für phänotypische Unterschiede zwischen Individuen. Es gibt extreme Szenarien, in denen ein einzelner Umweltfaktor oder eine genetische Variante unabhängig von anderen Einflüssen für die Ausprägung einer Erkrankung verantwortlich ist. Meist wird jedoch das Risiko für eine Erkrankung, so auch bei der Parodontitis, von einer Kombination aus beiden Faktoren bestimmt (Kinane und Hart 2003).

Viele Umweltfaktoren, die möglicherweise zwischen Gesundheit und Krankheit entscheiden, sind inzwischen bekannt. So gilt als belegt, dass die Pathogenese der marginalen Parodontitis durch sozioökonomische Faktoren, wie Stress (van Dyke und Sheilesh 2005), durch Rauchen (Hyman und Reid 2003), und durch systemische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus (Southerland et al. 2006) und HIV (Alpagot et al. 2004), negativ beeinflusst wird. Auch das Alter der Patienten wird von einigen Autoren als Risikofaktor für eine parodontale Erkrankung gesehen (Eklund und Burt 1994, Burt 1992).

Oft bleibt jedoch ungeklärt, warum es trotz sehr ähnlicher Ausgangssituation bei dem einen Patienten zur phänotypischen Expression einer Parodontitis kommt und beim anderen nicht (Offenbacher et al. 1996).

In den letzten Jahren sind immer wieder erbliche Einflussfaktoren, wie genetisch bedingte Leukozytendefekte und eine gestörte Phagozytoseaktivität der neutrophilen Granulozyten, intensiv diskutiert worden (Michalowicz 1993 und 1994). Sowohl die Zwillingsstudien (Michalowicz 1994) als auch die klinischen Untersuchungen, die sich mit der familiären Häufung der Parodontitis beschäftigen (Hart und Kornman 1997), lassen den Schluss zu, dass die Genetik in der Pathogenese der Parodontitis eine wichtige Rolle spielt. Der erblich bedingte Anteil des Risikos, an chronischer Parodontitis zu erkranken, wird von Michalowicz et al. (2000) auf bis zu 50% eingeschätzt. Zur Aufklärung des

genetischen Hintergrundes unterschiedlicher Erkrankungen werden Einzelnukleotidpolymorphismen seit längerem intensiv erforscht. Sturch et al. (2008) berichten, dass das Risiko für an Diabetes Typ II erkrankte Patienten, eine Parodontitis zu entwickeln, durch eine Genvariante des IL-1 zusätzlich erhöht wird.

## 2.6. Genpolymorphismen

Als genetischer Polymorphismus wird eine Mutation an einer bestimmten Lokalisation der DNA-Sequenz bezeichnet (Passarge 1994). Die Genvariante (das Allel) ist nur dann als Polymorphismus definiert, wenn die Prävalenz in einer Population über 1% liegt. Ansonsten spricht man nur von einer Mutation. Man unterscheidet drei Arten von Polymorphismen. Ein Einzelnukleotidpolymorphismus (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) ist ein Austausch eines Nukleotides im DNA-Molekül. Bei Insertions- und Deletionspolymorphismen kommt es zum Einbau bzw. zum Verlust von mindestens einem Nukleotid. Eine Multiplikation ist eine, auch mehrfache, Wiederholung einer Basensequenz. Die Bezeichnung hierfür ist „*variable number tandem repeat* (VNTR)“ oder „Satellit“. Je nach Länge der wiederholten Sequenz wird zwischen Mini- und Mikro-Satellit unterschieden.

Polymorphismen können an funktionell verschiedenen Lokalisationen des Gens, wie Intron, Exon oder nicht transkribierten Abschnitten vorkommen. Es gibt funktionelle und nicht funktionelle Polymorphismen. Funktionell wirksame Polymorphismen sorgen, je nach Lage innerhalb eines Gens, für eine veränderte Expressionsstärke des kodierten Proteins (z.B. Promoterpolymorphismus), oder für eine, meist geringfügige, Veränderung der Molekülstruktur mit teilweisem oder vollständigem Funktionsverlust.

Es gibt auch Polymorphismen, die keine funktionelle Bedeutung erlangen (z.B. Lage in Genen, an Stellen, die nicht translatiert bzw. exprimiert werden). Gene, die ein bestimmtes Molekül (zum Beispiel IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oder IL-1RA) kodieren, können also bei verschiedenen Individuen mit unterschiedlichen Basen- oder Aminosäuresequenzen vorkommen. In Bezug auf marginale Parodontitiden sind nur bestimmte genetische Polymorphismen von Interesse (Sanderink et al. 2004). Das Augenmerk richtete sich vor allem auf Mutationen von Genen immunologisch wichtiger Botenstoffe und Rezeptoren (Folwaczny et al. 2004). Die Hypothese hierbei ist, dass funktionell wirksame Polymorphismen eine Auswirkung auf die individuelle Immunreaktion des Wirts haben (Wilson und Kalmar 1996). Individuen mit einem positiven Genotyp des IL-1B Polymorphismus produzierten beispielsweise auf einen bakteriellen Reiz ca. viermal mehr IL-1 $\beta$  als Individuen mit einem negativen Genotyp (Hart und Kornman 1997, Kornman et al. 1997, Page 1999). In verschiedenen Studien konnten Zusammenhänge zwischen chronisch entzündlichen Erkrankungen und Polymorphismen nachgewiesen werden. So zeigten Glas et al. (2007 und 2008) einen Zusammenhang zwischen Morbus Crohn sowie Colitis Ulcerosa und verschiedenen Polymorphismen. Weiterhin wurden Verbindungen zwischen Mutationen auf dem IL-1 Gen und Entzündungserkrankungen (Cox et al. 1998, Murphy et al. 2000) und Diabetes (Guzman et al. 2003) beschrieben. Man geht wegen des Vererbungsmusters und des „quantitativen“ klinischen Bilds davon aus, dass in der Hauptsache mehrere polymorphe Gene einen signifikanten Einfluss auch auf die Pathogenese und das Erkrankungsrisiko der Parodontitis haben können (Aldred et al. 1998). So bewirkt das TNF- $\alpha$ -308a Allel eine erhöhte Produktion dieses Zytokins (Kohal und Dennison 2000) Weiterhin sind für Polymorphismen anderer Gene, wie die von Fc $\gamma$ RIII (CD16), IL-1, IL-2, IL-10, NAT-2, ACE, ET-1 und TGF- $\beta$ , Zusammenhänge mit der chronischen Parodontitis beschrieben.

## 2.7. Pathogenetische Wirkung von Polymorphismen des Interleukin-1 auf die Manifestation einer chronischen Parodontitis

Die drei IL-1 Gene IL-1A, IL-1B und IL-1RN liegen in einem Cluster auf Chromosom 2 in der Region q13-q21, welche mehr als 430 Kilobasen umfasst. Sie kodieren die Zytokine IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  und den Rezeptorantagonisten IL-RA (Nicklin et al. 1994). In diesem Bereich wurden mehrere Genpolymorphismen nachgewiesen. Sowohl zwischen den SNPs IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944), als auch zwischen IL-1A-889 (rs1800587) und IL-1A+4845 (rs17561), sowie zwischen IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663) und IL-1RN+2018 (rs419598) existiert eine starke genetische Kopplung („*linkage disequilibrium*“), die in verschiedenen epidemiologischen Studien bestätigt wurde (Clay et al. 1996, Parks et al. 2004, Ikehara et al. 2006). Im Zusammenhang mit Parodontitiden wurden die Polymorphismen IL-1B+C3954T (rs1143634), IL-1B-T511C (rs16944), IL-1B-T31C (rs1143627), IL-1RN+T2018C (rs419598), IL-1A+G4848T (rs17561), IL-1A-C889T (rs1800587) und IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663) vielfach beschrieben und untersucht.

In einer Gruppe von 99 Nichtrauchern stellten Kornman et al. (1997) erstmals einen Zusammenhang zwischen dem zusammengesetzten IL-1 Polymorphismus von IL-1A-889 und IL-1B+3954 mit dem Schweregrad der chronischen Parodontitis fest. In dieser Studie unterschied man Patienten mit ausgeprägter Parodontitis von solchen mit mildereren Formen. Dabei zeigte sich, dass bei positivem IL-1 $\beta$ -Genotyp eine 20-mal höhere Wahrscheinlichkeit besteht, eine schwere parodontale Erkrankung im Alter von  $\geq 40$  Jahren zu entwickeln, als bei negativem Genotyp. Diese Assoziation mit dem Schweregrad wurde auch von anderen Untersuchungen bestätigt (Galbraith et al. 1999, McDevitt et al. 2000).

Wagner et al. (2007) und Lang et al. (2000) konnten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen den SNPs IL-1A-889 und IL-1B+3954 und der chronischen Parodontitis beobachten. In der großen Mehrheit von Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigten, wie etwa Papapanou et al. (2001), konnte diese Assoziation demgegenüber nicht nachweisen werden. Hier wiesen jedoch die Polymorphismen IL-1A-889 und IL-1B+3953 innerhalb der Patienten eine Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung und der Antikörperreaktion gegen die subgingivale Mikroflora auf. Diesen Trend bestätigten auch Cullinam et al. (2001). Rogers et al. (2002) konnten eine Verbindung zwischen dem IL-1B+3954 Polymorphismus und der chronischen Parodontitis finden, während IL-1A-889 und die Kombination aus beiden Varianten keine Assoziation zeigten. In einer anderen Studie konnte eine signifikante Erhöhung der IL-1B+3953 Allel 2 Frequenz und der Häufigkeit des TNF- $\alpha$ -308 Allel 1 bei Patienten mit fortgeschrittener Parodontitis gezeigt werden (Galbraith et al. 1999).

Komatsu et al. (2008) untersuchten mehrere Polymorphismen des IL-1. Sie konnten eine Assoziation zwischen chronischer Parodontitis und dem IL-RN+2018 Polymorphismus nachweisen und fanden ein geringeres Erkrankungsrisiko für Träger des IL-RN+2018C Allels. Bei den Polymorphismen IL-1B-31 und IL-1A+4848 konnte nur eine tendenzielle Häufung in der Untersuchungsgruppe, aber keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Agraval et al. (2006) konnten einen hochsignifikanten Unterschied für den zusammengesetzten Polymorphismus aus IL-1A+4848 und IL-1B+3954 (IL-1A Allel 2 und IL-1B Allel 2) bei schwerer Parodontitis feststellen. Sakellari et al. (2006) untersuchten neben Polymorphismen der Gene IL-1A+3954 und IL-1B+4845 auch den Mini-Satelliten-Polymorphismus IL-1RN VNTR intron 2. Dabei konnten sie keinen signifikanten Zusammenhang mit parodontalen Erkrankungen herstellen, während Berdeli et al. (2006) eine

Assoziation zwischen dem Allel 2 des IL-1RN VNTR und der chronischen, sowie auch der aggressiven Parodontitis fanden.

Auf gleiche Art und Weise wurden auch andere Formen der Parodontitis mit Polymorphismen in Korrelation gebracht. Parkhill et al. (2000) beschrieben, dass die Polymorphismen IL-1A+3954 und IL-1RN VNTR in Kombination mit Zigarettenrauchen Risikofaktoren für früh beginnende Parodontitis (EOP) zu sein scheinen. Dagegen konnten andere Studien diese Zusammenhänge zwischen IL-1 Polymorphismen und der EOP nicht bestätigen. Sie lassen Zweifel am Nutzen dieser Gene als Marker bei dieser Parodontitisform aufkommen (Walker et al. 2000, Hodge et al. 2001).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse bislang uneinheitlich sind, was vor allem auf die zu kleinen Studienpopulationen zurückzuführen ist. Kürzlich konnten Fiebig et al. (2008) in einer großen kaukasischen Studienpopulation keine Assoziation zwischen verschiedenen Polymorphismen des IL-1 Genclusters und der aggressiven Parodontitis herstellen. Bislang fehlen Studien, die Polymorphismen des IL-1 Gens als Risikofaktor für die chronische Parodontitis in einer großen Population untersuchen. In der vorliegenden Arbeit stand schließlich eine vergleichsweise große Anzahl an Probanden zur Verfügung.

### **3. Zielsetzung der Studie**

Die vorliegende Studie sollte die Assoziation zwischen zwei Polymorphismen des IL-1A Gens (IL-1A+4848 rs17561, IL-1A-889 rs1800587), drei Polymorphismen des IL-1B Gens (IL-1B+3954 rs1143634, IL-1B-31 rs1143627, IL-1B-511 rs16944) und zwei Polymorphismen des IL-1 RN Gens (IL-1RN+2018 rs419598), einer davon ein Minisatellit (IL-1RN Intron2 VNTR rs2234663), und der klinischen Manifestation der chronischen Parodontitis untersuchen. Die Assoziation sollte neben dem Gesamtkollektiv auch stratifiziert nach verschiedenen, pathogenetisch relevanten Merkmalen, wie Geschlecht oder Rauchen, geprüft werden.

## **4. Material und Methode**

### 4.1. Studienpopulation

#### 4.1.1. Auswahl der Studienpopulation

Personen mit systemischen Erkrankungen wie HIV, Diabetes, Osteoporose und Blutungsleiden wurden nicht in die Studienpopulation aufgenommen. Ebenso wurden Patienten mit regelmäßiger Medikamenteneinnahme, insbesondere Antihistaminika, Eisenpräparate und Antiphlogistika, sowie Schwangere ausgeschlossen. Für die Gruppe der an Parodontitis erkrankten Probanden wurden 402 Patienten der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität ausgewählt (P1-P402). Ihr gegenübergestellt war eine Kontrollgruppe von 792 Personen (B1-B792), die eine Zufallsauswahl aus der münchener Bevölkerung darstellte. Die Daten der Kontroll- und Untersuchungsgruppe sind in Tabelle 9 unter Punkt „6. Ergebnisse“ zu finden. Alle Teilnehmer wurden über Ziel, Art und Inhalt der Studie aufgeklärt und mussten eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität genehmigt (290/01).

#### 4.1.2. Befunderhebung

Das Vorliegen einer „generalisierten, chronischen Parodontitis“ wurde anhand einer kombinierten radiologischen und klinischen Befunderhebung diagnostiziert:

An jedem Zahn wurde eine 6-Punkt-Taschensondierungstiefenmessung (TST) durchgeführt, wobei Provokation einer Blutung notiert wurde („*bleeding on probing*“, BOP). Die Lokalisation der Meßpunkte war mesiobukkal, zentrobukkal, distobukkal, distolingual, zentrolingual und mesiolingual. Die Messung erfolgte entlang der Zahnachse vom Gingivalsaum zum Sulkusboden mit Hilfe einer Parodontalsonde PCP 10 (Hu-Friedy Europe, Leimen, Deutschland). Der Furkationsbefall wurde mit einer Naber Sonde Typ PQ2N (Hu-Friedy Europe, Leimen, Deutschland) in horizontaler Richtung vom Furkationseingang bis zum Defektboden gemessen. Die Einteilung erfolgte anhand der Klassifikation von Nyman und Lindhe (1997)

Grad I: horizontaler Attachmentverlust bis 3mm

Grad II: horizontaler Attachmentverlust über 3mm, nicht durchgängig

Grad III: Furkation durchgängig sondierbar

Auch die Zahnlockerung wurde in drei verschiedene Klassen eingeteilt:

Grad I: Zahnkrone bis zu 1mm auslenkbar

Grad II: Zahnkrone über 1mm auslenkbar

Grad III: Beweglichkeit des Zahnes auf Wangen und Zungendruck  
und/oder in axialer Richtung

Zusätzlich zum klinischen Befund wurde ein röntgenologischer Befund erhoben. Zur Beurteilung des Knochenniveaus wurde bei Patienten der

Untersuchungsgruppe ein Orthopanthomogramm angefertigt. Dabei wurde die Distanz zwischen Limbus alveolaris und der Schmelz-Zement-Grenze als Zeichen des Knochenverlusts bestimmt. Werte von  $\geq 1\text{mm}$  zirkulär um den betroffenen Zahn wurden als Attachmentverlust interpretiert. Bei der Kontrollgruppe wurde, sofern kein aktuelles Orthopantomogramm zur Verfügung stand, aus ethischen Gründen auf die gesonderte Anfertigung eines Röntgenbildes verzichtet.

#### 4.1.3. Auswahlkriterien für die Untersuchungsgruppe

Um in die Untersuchungsgruppe aufgenommen zu werden, mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Mindestens 5 Zähne mussten eine Taschensondierungstiefe über 5 mm oder einen Furkationsbefall vom Grad II oder III aufweisen
2. Der Abstand des Limbus alveolaris zur Schmelz-Zement-Grenze sollte zirkulär mindestens 3 mm betragen

#### 4.1.4. Auswahlkriterien für die Kontrollgruppe

Folgende Auswahlkriterien wurden für die Kontrollgruppe festgelegt:

1. Personen der Kontrollgruppe sollten keinerlei Anzeichen einer Parodontitis aufweisen sowie in den letzten fünf Jahren keine systematische Parodontaltherapie erhalten haben
2. Mindestens 22 Zähne sollten noch in situ sein
3. Es durften keine Anzeichen eines marginalen Knochenabbaus vorhanden sein.

## 4.2. Blutentnahme

Allen Patienten wurden 9 ml venösen Blutes aus der Armbeuge entnommen. Die dabei verwendeten sterilen Röhrchen (Monovette®, Sarstadt, Nümbrecht) enthielten 1,6 mg Kalium-EDTA-Lösung pro ml Blut. Die Patientendaten wurden aufgenommen, wobei zur Anonymisierung jeder Blutprobe eine Nummer zugeteilt wurde.

### 4.2.1. Aufbereitung der Blutproben

Die Weiterverarbeitung des gewonnenen Blutes erfolgte mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Methoden innerhalb eines Tages:

1. Mit 2000 U/min wurde das Vollblut zentrifugiert, dann das überstehende Plasma entfernt. Der Buffy-coat, Leukozyten und Thrombozyten, die sich oberhalb des Erythrozyten-Sediments abgesetzt hatten, konnte dadurch abpipettiert und in ein 1,5ml Eppendorf-Gefäß gefüllt werden. Die Lagerung erfolgte bei -20°C.
2. Zentrifugation und Entfernung des Plasmas wurden analog, wie unter 1. beschrieben, durchgeführt. Danach wurde das Erythrozytensediment zusammen mit dem Buffy-coat in ein 15ml Zentrifugenröhrchen gefüllt und 12ml Erylysepuffer dazugegeben. Der Erylysepuffer (Apotheke des Klinikums Innenstadt, LMU München) setzte sich aus 155mM NH<sub>4</sub>Cl, 400mM NaCl und 1mM Na<sub>2</sub>EDTA zusammen. Nach zehn Minuten Inkubation gingen die Erythrozyten vollständig in Lösung, was durch die klar und durchsichtig werdende Flüssigkeit zu kontrollieren war. Diese wurde bei 2000 U/min zehn Minuten zentrifugiert, um eine Sedimentation der Leukozyten zu erreichen. Nach dem Verwerfen des Überstandes wurde das Sediment in 3ml Ery-Lysepuffer resuspendiert und weitere fünf Minuten mit 2000 U/min zentrifugiert. Anschließend wurde der Überstand entfernt, das

Sediment in 1ml Erylysepuffer resuspendiert und fünf Minuten bei 5000 U/min abzentrifugiert. Wiederum wurde der Überstand verworfen. Das erhaltene Leukozytensediment wurde bei -20°C gelagert.

#### 4.2.1.1. DNA-Isolation unter Verwendung des QIAamp® Blood Midi Kit

In einem 15ml Zentrifugenröhrchen wurden 200µl Proteinkinase K (20mg/ml, Quiagen) mit 2ml aufgetautem Blut/Bufycoat vermischt und 2,4ml Puffer AL zugegeben. Die Lösung wurde mindestens drei mal fünf Sekunden auf einem Vortex-Schüttler gemischt. Die Inkubation wurde zehn Minuten im 70°C warmen Wasserbad durchgeführt. Nach Zugabe von 2ml absolutem Ethanol und Durchmischung mittels eines Vortex-Schüttlers, wurden zunächst 3ml der entstandenen Lösung auf eine Säule in einem 15ml Sammelröhrchen geladen und dieses für drei Minuten bei 1850 U/min zentrifugiert. Das Filtrat wurde verworfen, dann der Rest der Lösung in gleicher Weise aufgeladen, zentrifugiert und wiederum das Filtrat verworfen. Das Waschen der Lösung erfolgte in zwei Schritten. Im ersten wurden 2ml AW1 Puffer aufgetragen, dann für 15 Minuten bei 5000 U/min zentrifugiert und der Überstand entfernt. Im zweiten Schritt wurde der Vorgang mit 2ml AW2 Puffer wiederholt. Die so isolierte DNA wurde bei -20°C gelagert.

#### 4.2.1.2. DNA- Isolation unter Verwendung der Aussalzmethode

Die DNA wurde nach der Aussalzmethode extrahiert (Miller et al. 1988). Basis zur DNA Gewinnung waren die isolierten Leukozyten, die zusammen mit 5ml Kernlysepuffer in ein Zentrifugenröhrchen mit Spitzboden gefüllt wurden. Die Zellyse wurde durch Auf- und Abpipettieren sowie durch Mixen auf dem Vortex-Schüttler unterstützt. Um die DNA freizusetzen, wurde der Zellkern mit SDS in 1%iger Endkonzentration lysiert. Die Lösung wurde über Nacht nach Zugabe von 150µl Proteinkinase-K (Endkonzentration 0,2 mg/ml) bei 37°C

inkubiert. Zur Unterstützung wurde die Probe in regelmäßigen Abständen auf dem Vortex-Schüttler gemischt. Ziel war es, die DNA in gescherter, vollständig gelöster Form und nicht als zähflüssiges, geleeartiges Aggregat zu erhalten. Um dies zu erreichen, war es teilweise notwendig, die Inkubationszeit zu verlängern oder weiteren Kernlysepuffer zuzufügen. Ein Drittel des erhaltenen Volumens wurde von einer 5M Kochsalzlösung dazugegeben, geschüttelt und dann für mindestens 30 Minuten bei 4°C gelagert. Dies wurde durchgeführt, um Zellbestandteile und Proteine möglichst vollständig auszufällen. Diese Mischung wurde bei 3000 U/min 15 Minuten lang zentrifugiert. Dabei sedimentierten die Proteine. Danach wurde der Überstand in ein neues Gefäß verbracht und nochmals für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in einem neuen Gefäß mit 0,6ml Isopropanol vorsichtig vermischt. Die DNA fiel fadenförmig aus, konnte mit einer verschlossenen Pasteurpipette aufgenommen und zweimal in 70%igem Ethanol gereinigt werden. Die DNA wurde getrocknet und dann in sterilem, bidestilliertem Wasser hydrolysiert. Um Lösungen ähnlicher Konzentration zu erhalten, variierte die Menge an zugesetztem Wasser zwischen 50 und 300µl. Die Lagerung erfolgte bei -20°C.

Zusammensetzung der verwendeten Materialien:

Kernlysepuffer (Apotheke Innenstadt Universität München):

10 mM Tris/HCl pH 8 NaCl: 5 M

400 mM NaCl

10 mM EDTA

SDS (Qiagen, Hilden, Deutschland): 20 %

Proteinase K (Qiagen, Hilden, Deutschland): 20 mg/ml

#### 4.2.2.3. Bestimmung der Konzentration der Nukleinsäuren

Unter Verwendung der Photometrie wurde bei einer Wellenlänge von 260nm (Absorptionsmaximum von Nukleinsäuren) die Konzentration der DNA gemessen. Dabei wird das Ergebnis mit Hilfe des Lambert-Beer'schen Gesetzes ermittelt:

$$c = E_{260\text{nm}} \times f / (\epsilon \times d)$$

c = Konzentration (ng/μl)

$E_{260\text{nm}}$  = gemessener Extinktionskoeffizient bei 260 nm

f = Verdünnungsfaktor

d = Schichtdicke (1 cm)

$\epsilon$  = Extinktionskoeffizient:

ds DNA:  $50^{-1} \mu\text{l/ng}$

RNA:  $40^{-1} \mu\text{l/ng}$

Oligonukletide:  $30^{-1} \mu\text{l/ng}$

Für die Messung wurde ein Photometer Modell Gene Quant Pro RNA/DNA Calculator® (Amersham Pharmacia) verwendet.

## 4.2.2. Genotypisierung

### 4.2.2.1. Untersuchte Polymorphismen

Sieben Polymorphismen des IL-1 Gens wurden in vorliegender Studie untersucht. Sie sind mit vollständiger Bezeichnung und Basensequenz mit polymorphen Basen in Tabelle 1 aufgelistet.

<b>Polymorphismus</b>	<b>Sequenz</b>
IL-1B+C3954T (rs1143634)	CTCCACATTTTCAGAACCTATCTTCTT[C/T]GACACATGGGAT AACGAGGCTTATG
IL-1B-T511C (rs16944)	CTACCTTGGGTGCTGTTCTCTGCCTC[A/G]GGAGCTCTCTGT CAATTGCAGGAGC
IL-1B-T31C (rs1143627)	AGCCTCCTACTTCTGCTTTTGAAAGC[C/T]ATAAAAACAGC GAGGGAGAACTGG
IL-1RN+T2018C (rs419598)	TATCTGAGGAACAACCAACTAGTTGC[C/T]GGATACTTGCA AGGACCAAATGTCA
IL-1A+G4848T (rs17561)	TTTTAGAAATCATCAAGCCTAGGTCA[G/T]CACCTTTTAGC TTCCTGAGCAATGT
IL-1A-C889T (rs1800587)	TCTTTAATAATAGTAACCAGGCAACA[C/T]CATTGAAGGCT CATATGTAAAAATC
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	ACTCCTATTGACCTGGAGCACAGGT[(ATCCTGGGGAAAGT GAGGGAAATATGGACATCATGGAACAACATCCAGGAG ACTCAGGCCTCTAGGAGTAACTGGGTAGTGTGC)2/3/4/5/6] TTGGTTTA

**Tabelle 1:** Basensequenzen der untersuchten Polymorphismen mit polymorphen Basen in eckigen Klammern

#### 4.2.2.2. Methoden der Genotypisierung

Die Genotypisierung der genomischen DNA-Proben erfolgte in dieser Studie mit zwei unterschiedlichen Methoden:

1. Die Genotypisierung der Polymorphismen IL-1B-T511C (rs16944), IL-1B+3954 (rs1143634), IL-1B-31 (rs1143627) und des Mini-Satelliten IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663) wurde durch Amplifikation und nachfolgenden Restriktionsverdau mit dem Multicycler PTC220 Dyad (MJ Research/BIO-RAD, Hercules, CA, USA) durchgeführt.
2. Die Polymorphsimen IL-1B-T31C (rs1143627), IL-1B+C3954T (rs1143634), IL-1RN+T2018C (rs419598), IL-1A+G4848T (rs17561), und IL-1A-C889T (rs1800587) wurden mittels RT-PCR und Schmelzkurvenanalyse mit dem LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) untersucht.

Um mögliche Unterschiede in den Genotypisierungsmethoden auszuschließen, wurden mehrere hundert Proben doppelt genotypisiert. Die Übereinstimmung war in 100% der Fälle gleich.

#### 4.2.2.3. Polymerasekettenreaktion (PCR)

Mullis et al. (1986) beschrieben erstmals die Polymerasekettenreaktion (PCR), die es ermöglicht, eine bestimmte Zielsequenz von DNA mit hoher Spezifität bei großer Sensivität zu vermehren. Die zu amplifizierende Sequenz einer DNA-Probe wird mit spezifischen, etwa 15-25 Basen langen, Primern markiert. Durch einen zyklischen Temperaturwechsel wird mit Hilfe einer Polymerase in Gegenwart von Desoxynucleotidtriphosphaten (dATP, dCTP, dGTP und dTTP) in einem geeigneten Puffer ein bestimmtes Teilstück der DNA vielfach repliziert.

Dieser Temperaturzyklus setzt sich aus folgenden Teilstücken zusammen:

1. Bei 93-100°C wird die doppelsträngige DNA denaturiert.
2. Bei 37-65°C lagern sich die Primer komplementär an das 3'-Ende der DNA-Einzelstränge an. Dieser Vorgang wird Annealing genannt.
3. Mit einer temperaturstabilen DNA-Polymerase werden an die Primer Desoxynucleotidtriphosphate angelagert. Diese Synthese eines komplementären DNA-Stranges wird Extension genannt.

Denaturierung, Annealing und Extension entsprechen einem PCR-Zyklus, der meist 30-40mal wiederholt wird. So wird die DNA exponentiell vermehrt und es entsteht eine analysierbare Konzentration des Ziel-Abschnitts. Als letzter Schritt schließt sich eine etwa 10minütige Endextension bei etwa 72°C an, um möglicherweise unvollständige PCR-Produkte zu komplettieren.

Ein PCR-Ansatz setzte sich aus einem PCR-Puffer, einem aus den vier Desoxinukleotidtriphosphaten (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), den beiden für die Zielsequenz spezifischen Oligonukleotid-Primern, Magnesiumchloridlösung zur Einstellung der durch Austestung ermittelten optimalen Mg<sup>2+</sup>-Konzentration, der Taq-DNA-Polymerase, destilliertem Wasser zur Einstellung des Gesamtvolumens sowie der als Matrize dienenden Ausgangs-DNA zusammen (Tab. 2). Um eine mögliche Kontamination des Ansatzes festzustellen, wurde jedem PCR-Ansatz eine Negativkontrolle mit Wasser anstatt der Ausgangs-DNA beigefügt. Für den Ansatz der PCR wurden die HotStar® Taq-DNA-Polymerase von Qiagen (Hilden, Deutschland) und der dNTP-Mix von Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland) verwendet. Mit dem Multicycler PTC220 Dyad (MJ Research/BIO-RAD, Hercules, CA, USA) konnten bis zu 96 Proben gleichzeitig amplifiziert werden.

<b>Reagens</b>	<b>Konzentration (Stammlösung)</b>	<b>Endkonzentration</b>	<b>Volumen</b>
PCR-Puffer	10 x	1 x (=1,5 mM MgCl <sub>2</sub> )	1 µl
dNTP-Mix	10 mM	0,2 mM	0,2 µl
5'-Primer	10 µM	0,25 µM	0,0025 µl
3'-Primer	10 µM	0,25 µM	0,0025 µl
DNA-Polymerase	5 U/µl	0,025 U/µl	0,05µl
MgCl <sub>2</sub>	25 mM		0,6 µl
H <sub>2</sub> O			7,6 µl
Summe			9,5 µl
DNA	100 ng/µl		0,5 µl
Endvolumen			10 µl

**Tabelle 2:** Verwendeter PCR-Ansatz, Werte bezogen auf eine Probe

Die PCR wurde in dem Multicycler PTC220 Dyad (MJ Research/BIO-RAD Hercules, CA, USA) durchgeführt. Auf die 15-minütige Anfangsdenaturierung bei 95°C folgten 35 PCR-Zyklen, wobei die jeweils optimale Annealingtemperatur für die Primer eingestellt wurde. Darauf folgte für 10 Minuten die Endextension bei 72°C (Tab. 3).

<b>PCR-Schritt</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Zyklendauer</b>	<b>Temperatur</b>
Anfangsdenaturierung	1	15 Minuten	95°C
Denaturierung	35	30 Sekunden	94°C
Primerannealing		30 Sekunden	52°C, 55°C oder 65°C
Extension		30 Sekunden	72°C
Endextension	1	10 Minuten	72°C

**Tabelle 3:** Angewendete PCR- Bedingungen mit Dauer und Anzahl der Zyklen sowie der Proben temperatur

Die Primer für die PCR waren von der Firma TIB MOLBIOL (Berlin, Deutschland). Jeder Primer hat eine optimale Annealingtemperatur (Tab. 4), die

in den PCR-Bedingungen berücksichtigt wurde. Die Primer sind bereits in früheren Studien zum Einsatz gekommen und sind in folgenden Publikationen beschrieben: Di Giovine et al. 1992, Mc Dowell et al. 1993, Bioque et al. 1995, El Omar et al. 2000, Glas et al. 2004.

<b>Polymorphismus</b>	<b>Primersequenzen</b>	<b>Primer-annealing</b>
IL-1B+3954 (rs1143634)	GTTGTCATCAGACTTTGACC TTCAGTTCATATGGACCAGA	52°C
IL-1B-31 (rs1143627)	GCTTCCACCAATACTCTTTTCCGA ATATGCATACACACAAAGAGGC	55°C
IL-1B-511 (rs16944)	TGGCATTGATCTGGTTCATC GTTTAGGAATCTTCCCCTT	55°C
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	CCCCTCAGCAAACTCC GGTCAGAAGGGCAGAGA	65°C

**Tabelle 4:** Basensequenzen der verwendeten Primer mit Annealingtemperaturen

#### 4.2.2.4. Restriktions-Fragment-Längenpolymorphismus-Analyse

Restriktionsendonukleasen können bestimmte DNA-Sequenzen, die mit ihrer Komplementärsequenz identisch sind, sogenannte Palindrome, erkennen. Sie schneiden den DNA-Strang hochspezifisch an dieser Erkennungssequenz. Befindet sich ein Polymorphismus innerhalb dieser Erkennungssequenz, so wird nur eine der beiden polymorphen Nukleotidpositionen geschnitten, die andere nicht. Dieser Vorgang wird Restriktions-Fragment-Längenpolymorphismus-Analyse (RFLP) genannt. Es entstehen unterschiedlich lange DNA-Stränge, die mittels der Agarosegelelektrophorese nachgewiesen werden können. Der Ansatz für einen Restriktionsverdau enthielt außer dem zu verdauenden PCR-Produkt und dem Restriktionsenzym (TIB MOLBIOL Berlin, Deutschland) einen Puffer

und wurde meist über Nacht, jedoch für mindestens zwei Stunden, im Brutschrank bei 37°C inkubiert.

Die RFLP ist zur Analyse des Mini-Satelliten nicht notwendig, da das PCR-Produkt bereits unterschiedlich lange DNA-Stränge enthielt.

Für die vorliegende Studie wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Restriktionsansätze verwendet.

<b>Reagens</b>	<b>Konzentration</b>	<b>Endkonzentration</b>	<b>Volumen</b>
Restriktionspuffer	10 x	1 x	1,25 µl
Enzym: IL-1B+3954: TaqI IL-1B-31: AluI IL-1B-511: AvaI	10.000 U/ml	1 U/µl	1,00 µl
H <sub>2</sub> O			0,25 µl
Summe			2,50 µl
PCR-Produkt			10,0 µl
Endvolumen			12,5 µl

**Tabelle 5:** Verwendeter Restriktionsansatz pro Probe

#### 4.2.2.5. Agarosegelelektrophorese

Mittels der Agarosegelelektrophorese können Restriktionsfragmente verschiedener Größe aufgeschlüsselt werden. Man nutzt dabei die chemische Eigenschaft, dass geladene Moleküle in einem angelegten, elektrischen Feld je nach Molekulargewicht und Sekundärstruktur unterschiedlich schnell wandern. Durch Vergleich mit einem Molekulargewichtsstandard wird die Größe ermittelt und die Konzentration kann grob abgeschätzt werden. Nach der Auftrennung ist eine präparative Gewinnung eines bestimmten DNA-Fragments möglich. Dabei wird die entsprechende Bande aus dem Gel geschnitten und gereinigt. Der orange fluoreszierende Farbstoff Ethidiumbromid visualisiert die Banden. Für die Herstellung des Gels wurde 2,5% Agarose (Sigma-Aldich®, Steinheim,

Deutschland) mit 200ml 1x Laufpuffer mittels Aufkochen in einem Mikrowellenofen vollständig gelöst und mit 3µl Ethidiumbromid (10 mg/ml, Sigma) gemischt. In das Geltablett wurden zwei Gelkämme mit jeweils 20 Zähnen eingesetzt. Nach dem Erstarren des Gels wurden sie vorsichtig gezogen und die Pufferlösung in das Geltablett eingefüllt. In die so entstandenen Geltaschen wurden die mit dem Auftragspuffer vermischten Proben pipettiert. Jeweils in die erste Spur wurden 20µl einer 100bp-Leiter (Biozym, Hessisch Oldendorf) aufgetragen. Der Lauf wurde bei 100 Volt 2 Stunden lang durchgeführt. Danach konnte das Gel auf dem Transilluminator unter UV-Licht betrachtet und fotografiert werden.

Materialien zur Herstellung der Gele:

Laufpuffer (Apotheke Innenstadt Universität München):

1 × TBE mit 0,3 µg/ml Ethidiumbromid

10 × TBE (Apotheke Innenstadt Universität München):

890 mM Tris

890 mM Borsäure

20 mM EDTA pH 8

6 × Auftragspuffer (Apotheke Innenstadt Universität München):

10 mM Tris/HCl pH 8

2 mM EDTA

20% Ficoll 400

0,25% Orange G

Nach Verdau des PCR-Produkts mit den Restriktionsenzymen entstehen Produkte unterschiedlicher Längen (Tab. 6). Je nach Allel wurde das Fragment geschnitten oder es blieb unverdaut. Wie erwähnt sind beim IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663) bereits nach der Amplifikation unterschiedliche Fragmentlängen vorhanden. Diese resultieren aus der Anzahl der Wiederholungen des aus 86 Basenpaaren bestehenden Genabschnitts.

<b>Polymorphismus</b>	<b>Fragmentlängen</b>
IL-1B+3954 (rs1143634)	T: 250 bp (unverdaut) C: 136 bp + 114 bp (verdaut)
IL-1B-31 (rs1143627)	C: 281 bp (unverdaut) T: 184 bp + 97 bp (verdaut)
IL-1B-511 (rs16944)	T: 304 bp (unverdaut) C: 189 bp + 115 bp (verdaut)
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	Allel 1: 412 bp (4 Wiederholungen) Allel 2: 240 bp (2 Wiederholungen) Allel 3: 498 bp (5 Wiederholungen) Allel 4: 326 bp (3 Wiederholungen) Allel 5: 584 bp (6 Wiederholungen)

**Tabelle 6:** Fragmentlängen der geschnittenen und ungeschnittenen PCR-Produkte

#### 4.2.2.6. Real-time PCR mit dem LightCycler 480

Die Real-time PCR (RT-PCR) ist eine schnelle und zuverlässige Methode zur Analyse von Genen (Lachnik et al. 2002). Bei der RT-PCR mit dem Lightcycler®480 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) findet nach PCR die Detektion von PCR-Produkten sequenzspezifisch mittels fluoreszenzmarkierter Sonden statt.

Die Anregung erfolgt über eine Lichtquelle. Bei der sequenzspezifischen Detektion werden Sonden eingesetzt, die zu einem Abschnitt der zu analysierenden DNA komplementär sind. Ein spezieller Reaktionsmix wird zu den DNA-Proben gegeben. Dieser enthält taq Polymerase, Primer und spezifische Sonden, wobei für die Detektion eines Polymorphismus jeweils ein Sondenpaar benötigt wird, das aus einer Anker- und einer Sensorsonde besteht. Beide Sonden binden in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander an die zu analysierende Sequenz. Wird nach Anregung des Fluoreszenzmoleküls an der Ankersonde vom Akzeptorfarbstoff der Sensorsonde Licht emittiert, sind die Sonden korrekt an die Zielsequenz gebunden. Über eine Schmelzkurvenanalyse erfolgt die Ermittlung des Genotyps. Bei Bindung beider Sonden an die Komplementärsequenz wird Fluoreszenz einer bestimmten Wellenlänge (640 nm, 670 nm) emittiert. Wird die Temperatur erhöht, schmilzt die Sonde ab und die Fluoreszenzemission vermindert sich. Dieser Verlust des Lichtsignals bei einer spezifischen, empirisch ermittelten Temperatur kann gemessen werden und wird zur Bestimmung des Genotyps herangezogen. Bei einer Fehlpaarung einer Base ist die Bindung der Sonde zum Komplementärstrang schlechter als bei vollständig homologer Basenpaarung, und sie schmilzt bei niedrigerer Temperatur ab. Alle LC640/670-markierten Sonden sind am 3'-Ende durch eine Phosphatgruppe blockiert, damit diese Sonden nicht als Primer dienen können und somit in der PCR verlängert werden.

Zur Visualisierung und Auswertung der Schmelzkurven wird die Lightcycler®-Software (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) verwendet. Sie

ermöglicht die Darstellung charakteristischer Maxima bei den Schmelztemperaturen und die Genotypisierung der Schmelzkurven. Jedes Allel zeigt dabei ein Maximum bei einer bestimmten Schmelztemperatur. So lassen sich homozygoter Wildtyp, heterozygoter Träger der Mutation und homozygoter Träger der Mutation unterscheiden. Mit Hilfe der Software können die Proben in Gruppen mit gleicher Schmelztemperatur eingeteilt werden. Diese werden dann den einzelnen Genotypen zugeordnet.

#### 4.2.2.7. Realtime-PCR Durchführung

Für den RT-PCR Ansatz in vorliegender Studie wurden sterilem Wasser die beiden 3'- und 5'-Primerlösungen sowie Sonden- und Ankerlösung (TIB MOLBIOL Berlin, Deutschland) zugefügt und kurz auf dem Voco-Rüttler vermischt. Anschließend wurde der *Genotyping Master Mix* (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) zugefügt und vorsichtig vermenget. Mit dem Pipettierroboter Freedom EVO® Clinical (Tecan, Männedorf, Schweiz) wurde je 5µl Ansatz auf Trägerplatten für 384 Proben (LightCycler® 480 Multiwell Plate 384, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) aufgebracht. Dabei wurden Platte und Proben auf 4°C gekühlt. Jede Probe bestand aus 0,5µl DNA Lösung und 10µl Ansatz. Direkt im Anschluss wurde die Trägerplatte im LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) analysiert.

Für die RT-PCR wurden spezifische Primer der Firma TIB MOLBIOL (Berlin, Deutschland) verwendet. Jeder Primer hat eine optimale Annealingtemperatur, die in den PCR-Bedingungen berücksichtigt wurde. Hinter den Primersequenzen sind in Klammern die firmeneigenen Bezeichnungen aufgelistet (Tab. 7).

<b>SNP</b>	<b>Primersequenzen (5'-3'-Richtung)</b>	<b>Annealing</b>
IL-1A+4848 (rs17561)	TTCCCTGTTTGTACTAGACTG (IL-1a F) CGTCATTCAGGATGAATTCG (IL-1a R)	55 °C
IL-1A-889 (rs1800587)	TGTTCTACCACCTGAACTAGGC (IL1a F=IL1β F) TGGCTAAGTTTGGGAATGGAGAT (IL1a A)	56 °C
IL-1B+3954 (rs1143634)	AAACAACATGTGCTCCACATT (IL-01b F) GTCCCTGGAGGTGGAGAG (IL1B A)	56 °C
IL-1B-31 (rs1143627)	CCCTTCCATGAACCAGAGAAT (IL-01B F) AGAGAGACTCCCTTAGCACCTA (IL-01B A)	55 °C
IL-1RN+2018 (rs419598)	ATGGTGGCTGTGCACTACA (IL2RN_S) ACGGGCAAAGTGACGTGATG (IL1RN2018R)	55 °C

**Tabelle 7:** Basensequenzen und Annealingtemperaturen der verwendeten Primer

Auch die Sensor- und Anchorlösungen für die Schmelzkurvenanalyse stammen von der Firma TIB MOLBIOL (Berlin, Deutschland). Hinter den Sondensequenzen sind in Klammern die firmeneigenen Bezeichnungen aufgelistet. Die polymorphe Base der Sensorsonde ist jeweils unterstrichen. Der Donorfarbstoff Fluoreszein (-FL) und der Akzeptorfarbstoff LightCycler Red-640/670 (-LC640/-LC670) sind an die Basensequenz angehängt (Tab. 8). Die zur Detektion optimale Wellenlänge der Fluoreszenz des Akzeptorfarbstoffs wurde am LightCycler® 480 (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) eingestellt.

SNP	Sondensequenzen (5'-3'-Richtung)
IL-1A+4848 (rs17561)	AAGCCTAGGTCAT <u>C</u> ACCTT-FL (Sensor T) LC670-TAGCTTCCTGAGCAATGTGAAATACA <u>A</u> CTT (Anchor)
IL-1A-889 (rs1800587)	GGAAGGCATGGATTTTTACATATGAGCC-FL (IL1a Anc) LC640-TCAATG <u>A</u> TGTTGCCTGATTACTATTATT (Sen [T]899)
IL-1B+3954 (rs1143634)	GGTGCATCGTGCACATAAGCCTCGTT-FL (hu IL-01b Anchor) LC640-TCCCATGTGTC <u>A</u> AAGAAGATAGGTTTC (IL-01b [T] Sensor)
IL-1B-31 (rs1143627)	GGTTTGGTATCTGCCAGTTTCTCCC-FL (IL-1B-31 AN) LC640-CGCTGTTTTTAT <u>A</u> GCTTTCAAAG (IL-1B-31 [T])
IL-1B-511 (rs16944)	ACAGAGAGCTCC <u>C</u> GAGGCAGA-FL (IL1B-511 [C]) LC640-AACAGCACCCAAGGTAGAGACCCACACC (IL1B-511 An)
IL-1RN+2018 (rs419598)	ACTAGTTGCC <u>G</u> GATACTTGCA-FL (IL2RN2018C) LC640-GGACCAAATGTCAATTTAGAAGGTGAG (IL2RN anchor)

**Tabelle 8:** Basensequenzen der Sensor- und Anchorlösungen. Die polymorphe Base ist unterstrichen.

Die PCR und Schmelzkurvenanalyse wurden im LightCycler® 480, (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) durchgeführt. Auf die 15-minütige Anfangsdenaturierung bei 95°C folgten 35 PCR-Zyklen, wobei die jeweils optimale Annealingtemperatur (Tab. 9) für die Primer eingestellt wurde. Darauf folgte für 10 Minuten die Endextension bei 72°C und schließlich die Schmelzkurvenanalyse bei kontinuierlich ansteigender Temperatur.

<b>RT-PCR-Schritt</b>	<b>Zyklenzahl</b>	<b>Zyklendauer</b>	<b>Temperatur</b>
Anfangsdenaturierung	1	15 Minuten	95 °C
Denaturierung	35	30 Sekunden	94 °C
Primeranlagerung		30 Sekunden	55 °C bzw. 56°C
Extension		30 Sekunden	72 °C
Endextension	1	10 Minuten	72 °C
Schmelzkurvenanalyse	1	10 Minuten	variabel

**Tabelle 9:** Angewandte RT-PCR Bedingungen mit Dauer und Anzahl der Zyklen sowie der Proben temperatur

Zur Visualisierung und Auswertung der Schmelzkurven wurde die Lightcycler®-Software (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) verwendet. Die Proben wurden in drei Kategorien, nämlich homozygoter Wildtyp, heterozygoter und homozygoter Träger der Mutation eingeteilt. War eine Schmelzkurve nicht eindeutig einem Genotypen zuzuordnen, wurde die Probe erneut analysiert.

## **5. Statistische Auswertung**

Die Verteilungsanalyse der einzelnen Genotypen der Polymorphismen des IL-1 Gens wurde mittels Pearson-Chi-Test durchgeführt. Die Verteilung der Genotypfrequenzen aller Proben wurde mit den bei Vorliegen eines Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes erwarteten Frequenzen verglichen und die Signifikanz mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests berechnet. Zum Vergleich der Allel-Häufigkeit zwischen den Parodontitispatienten und der Kontrollgruppe wurde der Fisher's-exact-Test verwendet. Die Odds-ratio wurde mit 95%-Konfidenzintervall bestimmt. Die Signifikanz wurde für alle Tests auf 5% festgelegt ( $p < 0.05$ ).

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Charakteristika der beiden Studienpopulationen

Die Studienpopulation bestand insgesamt aus 1394 mitteleuropäischen Kaukasiern (Tab. 10). Sie setzte sich aus 402 Proben für die Untersuchungsgruppe der Parodontitispatienten (P-Proben) und aus 792 Proben von gesunden Probanden für die Kontrollgruppe (B-Proben) zusammen. In der Untersuchungsgruppe waren 184 weibliche und 204 männliche Patienten, während in der Kontrollgruppe 530 Männer und 257 Frauen waren. Bei 19 Personen fehlten die Daten zum Geschlecht. Der Altersdurchschnitt von beiden Gruppen lag bei 47 (P-Proben) bzw. 54 Jahren (B-Proben). Die Parodontitisgruppe zählte 116 Raucher und 252 Nichtraucher. Bei der Kontrollgruppe war die Verteilung 100 zu 689. Bei insgesamt 37 Probanden fehlten diese Angaben.

	<b>Untersuchungsgruppe</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
Anzahl gesamt	402	792
männlich	184	530
weiblich	204	257
keine Angaben zum Geschlecht	14	5
Altersdurchschnitt	47 Jahre	54 Jahre
Alter minimal	18	31
Alter maximal	84	68
Raucher	116	100
Nichtraucher	252	689
keine Angaben zum Rauchverhalten	34	3
Restzahnbestand	21,8	27,3

**Tabelle 10:** Demographische und klinische Charakteristika der beiden Studienpopulationen

## 6.2. Ausgeschlossene Proben

Mehrere Proben zeigten auch nach Versuchswiederholung kein eindeutiges Ergebnis (Tab. 11). In der Parodontitisgruppe konnten bei den einzelnen Polymorphismen zwischen 4 und 13 Proben nicht genotypisiert werden, was einer Ausfallrate von 1% bis 3,2% entspricht. Bei der Kontrollgruppe waren zwischen 12 und 24 Proben ohne Ergebnis, entsprechend einer Ausfallrate von 1,5% bis 3%.

SNP	Kontrollgruppe	Parodontitisgruppe
IL-1A+4848 (rs17561)	B22, B65, B82, B106, B246, B397, B406, B412, B425, B434, B460, B465, B473, B613, B614, B676, B692	P125, P126, P288, P333, P349, P351
IL-1A-889 (rs1800587)	B22, B65, B82, B106, B246, B397, B406, B412, B425, B434, B460, B465, B473, B613, B614, B676, B692	P125, P126, P288, P333, P349, P351
IL-1B+3954 (rs1143634)	B22, B65, B82, B397, B412, B460, B465, B473, B613, B614, B58, B759	P125, P126, P288, P333
IL-1B-31 (rs1143627)	B22, B65, B82, B106, B246, B397, B406, B412, B460, B465, B473, B613, B614	P125, P126, P288, P333
IL-1B-511 (rs16944)	B22, B65, B82, B106, B246, B397, B406, B412, B460, B465, B613, B614, B676, B692	P125, P126, P288, P333
IL-1RN Intron2 VNTR (rs 2234663)	B22, B65, B68, B82, B106, B246, B259, B310, B355, B376, B397, B403, B404, B406, B412, B446, B460, B465, B473, B613, B614, B676 B686, B692	P125, P126, P288, P333, P174, P175, P238, P239, P283, P389, P394, P398, P399
IL-1RN+2018 (rs419598)	B22, B65, B82, B106, B246, B397, B403, B406, B412, B413, B425, B434, B460, B465, B473, B613, B614, B676, B692	P125, P126, P288, P333, P67

**Tabelle 11:** Proben ohne eindeutiges Ergebnis

Bei insgesamt 37 Proben fehlten die Angaben zum Rauchverhalten (Tab. 12) und bei 19 Proben fehlten die Daten zum Geschlecht der Blutspender (Tab. 13). Für die statistische Auswertung der Parodontitisgruppe standen somit maximal 398 Proben zur Verfügung, die sich auf 252 Nichtraucher und 116 Raucher sowie 184 Männer und 204 Frauen aufteilten. Bei der Kontrollgruppe waren es 780 verbleibende Proben, von denen 100 Raucher und 689 Nichtraucher, sowie 530 Männer und 257 Frauen waren (Tab. 14).

<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Parodontitisgruppe</b>
B614, B679, B686	P10, P24, P49, P88, P92, P126, P127, P129, P131, P147, P283, P284, P285, P286, P287, P288, P289, P290, P291, P292, P293, P294, P295, P296, P297, P298, P299, P300, P319, P320, P321, P322, P323, P324

**Tabelle 12:** Proben mit fehlenden Angaben zum Rauchverhalten

<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Parodontitisgruppe</b>
B553, B599, B614, B679, B686	P24, P50, P126, P127, P128, P130, P131, P147, P290, P291, P292, P293, P294, P295

**Tabelle 13:** Proben mit fehlenden Daten zum Geschlecht

	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Parodontitisgruppe</b>
gesamt	792	402
verbleibend	780	398
Raucher	100	116
Nichtraucher	689	252
männlich	530	184
weiblich	257	204

**Tabelle 14:** Für die Auswertung herangezogene Probenanzahlen

### 6.3. Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Vergleicht man die beobachteten Verteilungen der Genotypfrequenzen von beiden getesteten Gruppen mit den erwarteten Verteilungen bei Vorliegen eines Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes, so lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (Tab. 15). Sowohl die Parodontitis- als auch die Kontrollgruppe entsprechen somit dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Die erwarteten Genotypfrequenzen wurden aus den beobachteten Frequenzen nach folgenden Formeln berechnet:

$$F_{AA} = f_A^2$$

$$F_{AB} = 2 \times f_A \times f_B$$

$$F_{BB} = f_B^2$$

$F_{AA}$	erwartete Frequenz für den Genotyp <i>AA</i>
$F_{BB}$	erwartete Frequenz für den Genotyp <i>BB</i>
$F_{AB}$	erwartete Frequenz für den Genotyp <i>AB</i>
$f_A$	beobachtete Frequenz für Allel A
$f_B$	beobachtete Frequenz für Allel B

Polymorphismus	Genotyp	Parodontitis		p-Wert	Kontrollgruppe		p-Wert
		beobachtet	erwartet		beobachtet	erwartet	
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	193	192	0,991	393	386	0,697
	GT	166	167		308	322	
	TT	37	36		74	67	
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	195	196	0,986	395	386	0,602
	CT	167	165		305	322	
	TT	34	35		75	67	
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	242	237	0,598	454	454	0,993
	CT	130	141		283	282	
	TT	26	21		43	44	
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	166	174	0,418	354	338	0,202
	TC	195	178		318	350	
	CC	37	45		107	91	
IL-1B-511 (rs16944)	CC	165	175	0,349	348	334	0,202
	CT	198	178		323	352	
	TT	35	45		107	93	
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	207	208	0,984	418	412	0,745
	CT	161	159		293	305	
	CC	29	30		62	56	

**Tabelle 15:** Vergleich der Genotypverteilungen beider Testgruppen mit den erwarteten Verteilungen bei Vorliegen eines Hardy-Weinberg-Gleichgewichtes mit p-Wert (Chi-Quadrat-Test)

#### 6.4. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele in der Gesamtpopulation

Bei der Verteilung der Genotypen (Tab. 16) und der Häufigkeit der Allele (Tab. 17) konnten generell starke Parallelen zwischen dem IL-1B-31 (rs1143627) und dem IL-1B-511 (rs16944) SNP, sowie zwischen IL-1A+4848 (rs17561) und IL-1A-889 (rs1800587) festgestellt werden. Sie stehen jeweils im Kopplungsungleichgewicht („linkage disequilibrium“) zueinander. Die Ergebnisse der Genotypisierung „Wildtyp“, „heterozygote Mutation“ und „homozygote Mutation“ sind hier über weite Teile identisch.

Bei der Verteilung der Genotypen zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe zeigte sich bei den beiden SNPs IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ). In der Parodontitisgruppe ergab sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine Häufung von Trägern der heterozygoten Mutation, während die Anteile der homozygoten Mutation und des Wildtyps vermindert waren. Bei der Verteilung der Allele konnten insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen festgestellt werden (Tab. 18).

SNP	Genotyp	P-Proben		n=402	B-Proben		n=792	p-Wert
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	193	48,7%	396	393	50,7%	775	0,770
	GT	166	41,9%		308	39,7%		
	TT	37	9,4%		74	9,6%		
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	195	49,2%	396	395	51,0%	775	0,605
	CT	167	42,2%		305	39,4%		
	TT	34	8,6%		75	9,7%		
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	242	60,8%	398	454	58,2%	780	0,213
	CT	130	32,7%		283	36,3%		
	TT	26	6,5%		43	5,5%		
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	166	41,7%	398	354	45,5%	779	<b>0,011</b>
	TC	195	49,0%		318	40,8%		
	CC	37	9,3%		107	13,7%		
IL-1B-511 (rs16944)	CC	165	41,5%	398	348	47,0%	778	<b>0,007</b>
	CT	198	49,7%		323	41,5%		
	TT	35	8,8%		107	13,8%		
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	11	191	49,1%	389	395	51,5%	768	0,786
	12	151	38,8%		283	36,8%		
	13	12	3,1%		21	2,7%		
	22	32	8,2%		62	8,1%		
	23	3	0,8%		6	0,8%		
	33	0	0%		1	0,1%		
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	207	52,1%	397	418	54,1%	773	0,660
	CT	161	40,6%		293	37,9%		
	CC	29	7,3%		62	8,0%		

**Tabelle 16:** Genotypenverteilungen der gesamten Population mit p-Wert (Sechs-Felder Chi-Quadrat-Test)

SNP	Allel	P-Proben		n=804	B-Proben		n=1584
IL-1A+4848 (rs17561)	G	552	69,7%	792	1094	70,6%	1550
	T	240	30,3%		456	29,4%	
IL-1A-889 (rs1800587)	C	557	70,3%	792	1095	70,6%	1550
	T	235	29,7%		455	29,4%	
IL-1B+3954 (rs1143634)	C	614	77,1%	796	1191	76,3%	1560
	T	182	22,9%		369	23,7%	
IL-1B-31 (rs1143627)	T	527	66,2%	792	1026	65,9%	1558
	C	269	33,8%		532	34,1%	
IL-1B-511 (rs16944)	C	528	66,3%	796	1019	65,5%	1556
	T	268	33,7%		537	34,5%	
IL-1RN Intron2 VNTR (rs 2234663)	1	545	70,1%	778	1094	71,2%	1536
	2	218	28,0%		413	26,9%	
	3	15	1,9%		29	1,9%	
IL-1RN+2018 (rs419598)	T	575	72,4%	794	1129	73,0%	1546
	C	219	27,6%		417	27,0%	

**Tabelle 17:** Allelfrequenzen der gesamten Population

SNP	Allel	P-Proben	B-Proben	p-Wert	OR [95 % CI]
IL-1A+4848 (rs17561)	T	30,3%	29,4%	0,67	1,04 [0,87 - 1,26]
IL-1A-889 (rs1800587)	T	29,7%	29,4%	0,89	1,02 [0,84 - 1,22]
IL-1B+3954 (rs1143634)	T	22,9%	23,7%	0,68	0,96 [0,78 - 1,17]
IL-1B-31 (rs1143627)	C	33,8%	34,1%	0,89	0,98 [0,82 - 1,18]
IL-1B-511 (rs16944)	T	33,7%	34,5%	0,71	0,96 [0,80 - 1,15]
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	2	28,0%	26,9%	0,59	1,06 [0,87 - 1,28]
IL-1RN +2018 (rs419598)	C	27,6%	27,0%	0,77	1,03 [0,85 - 1,25]

**Tabelle 18:** Risikoallele der gesamten Population mit p-Wert (Fisher's-exact-Test) und Odds-Ratio mit Konfidenzintervall

## 6.5. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele in Bezug zum Nikotinabusus

### 6.5.1. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Raucher

Nach Stratifikation der Gesamtpopulation hinsichtlich des Kriteriums „Nikotinabusus“ konnten weder in der Verteilung der Genotypen (Tab. 19) noch bei der Häufigkeit der Allele (Tab. 20 und 21) signifikante Unterschiede festgestellt werden. Auch hier konnten starke Parallelen zwischen dem IL-1B-31 (rs1143627) und dem IL-1B-511 (rs16944) SNP, sowie zwischen IL-1A+4848 (rs17561) und IL-1A-889 (rs1800587) festgestellt werden. Diese vier Polymorphismen zeigten in der Parodontitisgruppe, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Häufung von Trägern der heterozygoten Mutation, während die Anteile der homozygoten Mutation und des Wildtyps vermindert waren. das Signifikanzniveau wurde nicht erreicht.

SNP	Genotyp	P-Proben		N=116	B-Proben		N=100	p-Wert
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	56	48,7%	115	44	45,4%	97	0,081
	GT	52	45,2%		38	39,2%		
	TT	7	6,1%		15	15,5%		
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	56	48,7%	115	45	46,9%	96	0,076
	CT	52	45,2%		37	38,5%		
	TT	7	6,1%		15	15,6%		
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	68	58,6%	116	55	55,6%	99	0,543
	CT	41	35,3%		34	34,3%		
	TT	7	6,0%		10	10,1%		
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	47	40,5%	116	49	50,5%	97	0,177
	TC	59	50,9%		37	38,1%		
	CC	10	8,6%		11	11,3%		
IL-1B-511 (rs16944)	CC	46	39,7%	116	51	51,5%	99	0,069
	CT	62	53,4%		38	38,4%		
	TT	8	6,9%		11	11,1%		
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	11	59	51,8%	114	58	60,4%	96	0,322
	12	44	38,6%		28	29,2%		
	13	3	2,6%		4	4,2%		
	22	7	6,1%		5	5,2%		
	23	1	0,9%		1	1,0%		
	33	0	0,0%		0	0,0%		
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	64	55,2%	116	60	62,5%	96	0,531
	CT	46	39,7%		31	32,3%		
	CC	6	5,2%		5	5,2%		

**Tabelle 19:** Genotypenverteilung der Raucher mit p-Wert (Sechs-Felder Chi-Quadrat-Test)

SNP	Allel	P-Proben		n=232	B-Proben		n=200
IL-1A+4848 (rs17561)	G	164	71,3%	230	126	64,9%	194
	T	66	28,7%		68	35,1%	
IL-1A-889 (rs1800587)	C	164	71,3%	230	127	65,5%	194
	T	66	28,7%		67	34,5%	
IL-1B+3954 (rs1143634)	C	177	76,3%	232	144	72,7%	198
	T	55	23,7%		54	27,3%	
IL-1B-31 (rs1143627)	T	153	65,9%	232	135	69,6%	194
	C	79	34,1%		59	30,4%	
IL-1B-511 (rs16944)	C	154	66,4%	232	140	70,0%	200
	T	78	33,6%		60	30,0%	
IL-1RN Intron2 VNTR (rs 2234663)	1	165	72,4%	228	148	77,1%	192
	2	59	25,9%		39	20,3%	
	3	4	1,8%		5	2,6%	
IL-1RN+2018 (rs419598)	T	174	75,0%	232	151	78,6%	192
	C	58	25,0%		41	21,4%	

**Tabelle 20:** Allelfrequenzen in der Untergruppe der Raucher

SNP	Allel	P-Proben	B-Proben	p-Wert	OR [95 % CI]
IL-1A+4848 (rs17561)	T	28,7%	35,1%	0,17	0,75 [0,48 - 1,15]
IL-1A-889 (rs1800587)	T	28,7%	34,5%	0,21	0,76 [0,50 - 1,18]
IL-1B+3954 (rs1143634)	T	23,7%	27,3%	0,44	0,83 [0,52 - 1,31]
IL-1B-31 (rs1143627)	C	34,1%	30,4%	0,47	1,18 [0,77 - 1,82]
IL-1B-511 (rs16944)	T	33,6%	30,0%	0,47	1,18 [0,77 - 1,81]
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	2	25,9%	20,3%	0,20	1,37 [0,84 - 2,23]
IL-1RN+2018 (rs419598)	C	25,0%	21,4%	0,42	1,23 [0,76 - 1,99]

**Tabelle 21:** Risikoallele in der Untergruppe der Raucher mit p-Wert (Fisher's-exact-Test) und Odds-Ratio mit Konfidenzintervall

### 6.5.2. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Nichtraucher

In der Gruppe der Nichtraucher zeigte sich bei der Verteilung der Genotypen beim IL-1B-31 (rs1143627) SNP ein signifikanter Unterschied (Tab. 22). In der Parodontitisgruppe konnte, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Häufung von Trägern der heterozygoten Mutation festgestellt werden, während die Anteile der homozygoten Mutation und des Wildtyps vermindert waren. Der IL-1B-511(rs16944) SNP wies zwar, wie bereits beschrieben, sehr ähnliche Verteilungen der Genotypen auf, die Unterschiede erreichten hier jedoch mit  $p=0,069$  knapp nicht das Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ). Bei der Verteilung der Allele konnten demgegenüber keine signifikanten Assoziationen festgestellt werden (Tab. 23 und 24).

SNP	Genotyp	P-Proben		n=252	B-Proben		n=689	p-Wert
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	119	47,8%	249	348	51,5%	676	0,342
	GT	101	40,6%		269	39,8%		
	TT	29	11,6%		59	8,7%		
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	121	48,6%	249	349	51,6%	676	0,635
	CT	102	41,0%		267	39,5%		
	TT	26	10,4%		60	8,9%		
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	148	59,2%	250	399	58,6%	681	0,215
	CT	83	33,2%		249	36,6%		
	TT	19	7,6%		33	4,8%		
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	103	41,2%	250	304	44,7%	680	<b>0,047</b>
	TC	123	49,2%		280	41,2%		
	CC	24	9,6%		96	14,1%		
IL-1B-511 (rs16944)	CC	103	41,2%	250	297	43,7%	679	0,069
	CT	123	49,2%		285	42,0%		
	TT	24	9,6%		96	14,1%		
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	11	120	49,2%	244	336	50,1%	670	0,894
	12	94	38,5%		254	37,9%		
	13	6	2,5%		17	2,5%		
	22	23	9,4%		57	8,5%		
	23	1	0,4%		5	0,7%		
	33		0,0%		1	0,1%		
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	128	51,4%	249	357	52,9%	675	0,869
	CT	101	40,6%		261	38,7%		
	CC	20	8,0%		57	8,4%		

**Tabelle 22:** Genotypenverteilung in der Untergruppe der Nichtraucher mit p-Wert (Sechs-Felder Chi-Quadrat-Test)

SNP	Allel	P-Proben		n=504	B-Proben		n=1378
IL-1A+4848 (rs17561)	G	339	68,1%	498	965	71,4%	1352
	T	159	31,9%		387	28,6%	
IL-1A-889 (rs1800587)	C	344	69,1%	498	965	71,4%	1352
	T	154	30,9%		387	28,6%	
IL-1B+3954 (rs1143634)	C	379	75,8%	500	1047	76,9%	1362
	T	121	24,2%		315	23,1%	
IL-1B-31 (rs1143627)	T	329	65,8%	500	888	65,3%	1360
	C	171	34,2%		472	34,7%	
IL-1B-511 (rs16944)	C	329	65,8%	500	879	64,8%	1356
	T	171	34,2%		477	35,2%	
IL-1RN Intron2 VNTR rs 2234663	1	340	69,7%	488	943	70,4%	1339
	2	141	28,9%		373	27,9%	
	3	7	1,4%		23	1,7%	
IL-1RN+2018 (rs419598)	T	357	71,7%	498	975	72,2%	1350
	C	141	28,3%		375	27,8%	

**Tabelle 23:** Allelfrequenzen in der Untergruppe der Nichtraucher

SNP	Allel	P-Proben	B-Proben	p-Wert	OR [95 % CI]
IL-1A+4848 (rs17561)	T	31,9%	28,6%	0,17	1,17 [0,93 – 1,47]
IL-1A-889 (rs1800587)	T	30,9%	28,6%	0,36	1,12 [0,89 – 1,40]
IL-1B+3954 (rs1143634)	T	24,2%	23,1%	0,62	1,06 [0,83 – 1,36]
IL-1B-31 (rs1143627)	C	34,2%	34,7%	0,87	0,98 [0,78 – 1,22]
IL-1B-511 (rs16944)	T	34,2%	35,2%	0,70	0,96 [0,77 – 1,20]
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	2	28,9%	27,9%	0,68	1,05 [0,83 – 1,33]
IL-1RN+2018 (rs419598)	C	28,3%	27,8%	0,82	1,03 [0,81 – 1,30]

**Tabelle 24:** Risikoallele in der Untergruppe der Nichtraucher mit p-Wert (Fisher's-exact-Test) und Odds-Ratio mit Konfidenzintervall

## 6.6. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele in Bezug zum Geschlecht

### 6.6.1. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Männer

Die Verteilung der Genotypen (Tab. 25) von männlichen Probanden zeigte, genauso wie die Häufigkeit der Allele, (Tab. 26 und 27) keine signifikanten Unterschiede. Die starken Parallelen zwischen dem IL-1B-31 (rs1143627) und dem IL-1B-511 (rs16944) SNP, sowie zwischen IL-1A+4848 (rs17561) und IL-1A-889 (rs1800587) konnten auch hier beobachtet werden. Die Unterschiede zwischen Kontroll- und Parodontitisgruppe sind geringer, als in den anderen Untergruppen und in der Gesamtpopulation.

SNP	Genotyp	P-Proben		n=184	B-Proben		n=530	p-Wert
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	88	48,1%	183	263	50,7%	519	0,732
	GT	78	42,6%		204	39,3%		
	TT	17	9,3%		52	10,0%		
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	88	48,1%	183	263	50,7%	519	0,760
	CT	78	42,6%		205	39,5%		
	TT	17	9,3%		51	9,8%		
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	103	56,3%	183	307	58,8%	522	0,524
	CT	64	35,0%		182	34,9%		
	TT	16	8,7%		33	6,3%		
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	83	45,4%	183	240	46,1%	521	0,237
	TC	83	45,4%		210	40,3%		
	CC	17	9,3%		71	13,6%		
IL-1B-511 (rs16944)	CC	83	45,4%	183	237	45,5%	521	0,181
	CT	84	45,9%		213	40,9%		
	TT	16	8,7%		71	13,6%		
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	11	94	52,5%	179	271	52,7%	514	0,786
	12	69	38,5%		182	35,4%		
	13	5	2,8%		17	3,3%		
	22	11	6,1%		38	7,4%		
	23		0,0%		5	1,0%		
	33		0,0%		1	0,2%		
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	102	56,0%	182	288	55,7%	517	0,470
	CT	71	39,0%		190	36,8%		
	CC	9	4,9%		39	7,5%		

**Tabelle 25:** Genotypenverteilung in der Untergruppe der Männer mit p-Wert (Sechs-Felder Chi-Quadrat-Test)

SNP	Allel	P-Proben		n=368	B-Proben		n=1060
IL-1A+4848 (rs17561)	G	254	69,4%	366	730	70,3%	1038
	T	112	30,6%		308	29,7%	
IL-1A-889 (rs1800587)	C	254	69,4%	366	731	70,4%	1038
	T	112	30,6%		307	29,6%	
IL-1B+3954 (rs1143634)	C	270	73,8%	366	796	76,2%	1044
	T	96	26,2%		248	23,8%	
IL-1B-31 (rs1143627)	T	249	68,0%	366	690	66,2%	1042
	C	117	32,0%		352	33,8%	
IL-1B-511 (rs16944)	C	250	68,3%	366	687	65,9%	1042
	T	116	31,7%		355	34,1%	
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	1	262	73,2%	358	741	72,2%	1027
	2	91	25,4%		263	25,6%	
	3	5	1,4%		23	2,2%	
IL-1RN+2018 (rs419598)	T	275	75,5%	364	766	74,1%	1034
	C	89	24,5%		268	25,9%	

**Tabelle 26:** Allelfrequenzen in der Untergruppe der Männer

SNP	Allel	P-Proben	B-Proben	p-Wert	OR [95 % CI]
IL-1A+4848 (rs17561)	T	30,6%	29,7%	0,74	1,05 [0,80 – 1,37]
IL-1A-889 (rs1800587)	T	30,6%	29,6%	0,74	1,05 [0,80 – 1,37]
IL-1B+3954 (rs1143634)	T	26,2%	23,8%	0,36	1,14 [0,86 – 1,51]
IL-1B-31 (rs1143627)	C	32,0%	33,8%	0,56	0,92 [0,71 – 1,20]
IL-1B-511 (rs16944)	T	31,7%	34,1%	0,44	0,90 [0,69 – 1,17]
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	2	25,4%	25,6%	1,00	0,99 [0,74 – 1,32]
IL-1RN+2018 (rs419598)	C	24,5%	25,9%	0,62	0,93 [0,69 – 1,23]

**Tabelle 27:** Risikoallele in der Untergruppe der Männer mit p-Wert (Fisher´s-exact-Test) und Odds-Ratio mit Konfidenzintervall

## 6.6.2. Verteilung der Genotypen und Häufigkeit der Allele der Frauen

Auch bei weiblichen Probanden konnten insgesamt keine signifikanten Häufungen festgestellt werden (Tab. 28, 29 und 30). Die beiden Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511(rs16944) zeigten zwar deutliche Unterschiede in den Verteilungen der Genotypen, erreichten jedoch mit  $p=0,062$  bzw.  $p=0,072$  knapp nicht das Signifikanzniveau ( $p < 0,05$ ). In der Parodontitisgruppe konnte, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Häufung von Trägern der heterozygoten Mutation festgestellt werden, während die Anteile der homozygoten Mutation und des Wildtyps vermindert waren.

SNP	Genotyp	P-Proben		N=204	B-Proben		N=257	p-Wert
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	96	48,0%	200	129	51,2%	252	0,795
	GT	85	42,5%		101	40,1%		
	TT	19	9,5%		22	8,7%		
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	98	49,0%	200	131	52,0%	252	0,725
	CT	86	43,0%		99	39,3%		
	TT	16	8,0%		22	8,7%		
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	129	63,9%	202	146	57,5%	254	0,200
	CT	63	31,2%		99	39,0%		
	TT	10	5,0%		9	3,5%		
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	76	37,6%	202	111	43,7%	254	0,072
	TC	106	52,5%		107	42,1%		
	CC	20	9,9%		36	14,2%		
IL-1B-511 (rs16944)	CC	75	37,1%	202	108	42,7%	253	0,062
	CT	108	53,5%		109	43,1%		
	TT	19	9,4%		36	14,2%		
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	11	93	47,2%	197	121	48,4%	250	0,974
	12	76	38,6%		100	40,0%		
	13	6	3,0%		4	1,6%		
	22	20	10,2%		24	9,6%		
	23	2	1,0%		1	0,4%		
	33	0	0,0%		0	0,0%		
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	100	49,5%	202	127	50,4%	252	0,981
	CT	83	41,1%		102	40,5%		
	CC	19	9,4%		23	9,1%		

**Tabelle 28:** Genotypenverteilung in der Untergruppe der Frauen mit p-Wert (Sechs-Felder Chi-Quadrat-Test)

SNP	Allel	P-Proben		n=408	B-Proben		n=514
IL-1A+4848 (rs17561)	G	277	69,3%	400	359	71,2%	504
	T	123	30,8%		145	28,8%	
IL-1A-889 (rs1800587)	C	282	70,5%	400	361	71,6%	504
	T	118	29,5%		143	28,4%	
IL-1B+3954 (rs1143634)	C	321	79,5%	404	391	77,0%	508
	T	83	20,5%		117	23,0%	
IL-1B-31 (rs1143627)	T	258	63,9%	404	329	64,8%	508
	C	146	36,1%		179	35,2%	
IL-1B-511 (rs16944)	C	258	63,9%	404	325	64,2%	506
	T	146	36,1%		181	35,8%	
IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663)	1	268	68,0%	394	346	69,2%	500
	2	118	29,9%		149	29,8%	
	3	8	2,0%		5	1,0%	
IL-1RN+2018 (rs419598)	T	283	70,0%	404	356	70,6%	504
	C	121	30,0%		148	29,4%	

**Tabelle 29:** Allelfrequenzen in der Untergruppe der Frauen

SNP	Allel	P-Proben	B-Proben	p-Wert	OR [95 % CI]
IL-1A+4848 (rs17561)	T	30,8%	28,8%	0,56	1,10 [0,82 – 1,48]
IL-1A-889 (rs1800587)	T	29,5%	28,4%	0,71	1,06 [0,87 – 1,43]
IL-1B+3954 (rs1143634)	T	20,5%	23,0%	0,38	0,86 [0,62 – 1,20]
IL-1B-31 (rs1143627)	C	36,1%	35,2%	0,78	1,04 [0,78 – 1,38]
IL-1B-511 (rs16944)	T	36,1%	35,8%	0,94	1,02 [0,77 – 1,35]
IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663)	2	29,9%	29,8%	1,00	1,01 [0,75 – 1,36]
IL-1RN+2018 (rs419598)	C	30,0%	29,4%	0,88	1,03 [0,76 – 1,38]

**Tabelle 30:** Risikoallele in der Untergruppe der Frauen mit p-Wert (Fisher's-exact-Test) und Odds-Ratio mit Konfidenzintervall

## 6.7. Der zusammengesetzte, mit Parodontitis assoziierte Genotyp

Beim zusammengesetzten, mit Parodontitis assoziierten Genotypen (PAG) (Korman et al. 1997) handelt es sich um den Haplotyp, bei dem sowohl das T-Allel (Allel 1) vom IL-1A-889 (rs1800587) SNP als auch das T-Allel (Allel 1) vom IL-1B+3954 (rs1143634) SNP nachzuweisen ist. Die Frequenzen der Haplotypen mit kombinierten Allelen zeigten keine signifikanten Unterschiede zu den Proben, bei denen die beiden T-Allele nicht gleichzeitig nachweisbar waren, wengleich der kombinierte Haplotyp bei Parodontitis Patienten häufiger anzutreffen war, als bei Proben der Kontrollgruppe (Tab. 31 und 32).

II-1A-889/ II-1B+3954	Parodontitis				Kontrollgruppe			
	II-1A -889 Allel 1 + II-1B +3954 Allel 1		II-1A -889/ II-1B +3954 andere Allele		II-1A -889 Allel 1 + II-1B +3954 Allel 1		II-1A -889/ II-1B +3954 andere Allele	
gesamt	141	35,61%	255	64,39%	244	31,40%	533	68,60%
Raucher	43	37,39%	72	62,61%	37	38,14%	60	61,86%
Nichtraucher	92	36,95%	157	63,05%	246	36,50%	428	63,50%
männlich	74	40,44%	109	59,56%	190	36,68%	328	63,32%
weiblich	65	32,50%	135	67,50%	91	36,25%	160	63,75%

**Tabelle 31:** Allelverteilungen der kombinierten Genotypen II-1A -889 Allel 1 und II-1B +3954 Allel 1 im Vergleich mit anderen Allelen

	Parodontitis	Kontrollen	p-Wert	OR [95 % CI]
gesamt	35,61%	31,40%	0,15	1,21 [0,93-1,57]
Raucher	37,39%	38,14%	1	0,97 [0,53-1,76]
Nichtraucher	36,95%	36,50%	0,94	1,02 [0,75-1,39]
männlich	40,44%	36,68%	0,38	1,17 [0,82-1,68]
weiblich	32,50%	36,25%	0,43	0,85 [0,56-1,27]

**Tabelle 32:** Allelverteilungen des PAG mit p-Wert (Fisher's-exact-Test) und Odds-Ratio mit Konfidenzintervall

## 6.8. Vergleich der Verteilung von Genotypen und Allelen mit Referenzpopulationen

Werden die Genotyp- und Allelfrequenzen der vorliegenden Arbeit mit den Daten von Referenzpopulationen ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov), [www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)) verglichen, sind sehr ähnliche Verteilungen für west- bis mitteleuropäische Kaukasier zu verzeichnen (Tab. 33 und 34).

SNP	Genotyp	Parodontitis	Kontrollgruppe	HapMap
IL-1A+4848 (rs17561)	GG	48,7%	50,7%	51,7%
	GT	41,9%	39,7%	35,0%
	TT	9,4%	9,6%	13,3%
IL-1A-889 (rs1800587)	CC	49,2%	51,0%	51,7%
	CT	42,2%	39,4%	35,0%
	TT	8,6%	9,7%	13,3%
IL-1B+3954 (rs1143634)	CC	60,8%	58,2%	58,9%
	CT	32,7%	36,3%	37,5%
	TT	6,5%	5,5%	3,6%
IL-1B-31 (rs1143627)	TT	41,7%	45,5%	40,0%
	TC	49,0%	40,8%	46,7%
	CC	9,3%	13,7%	13,3%
IL-1B-511 (rs16944)	CC	41,5%	47,0%	45,5%
	CT	49,7%	41,5%	40,0%
	TT	8,8%	13,8%	14,5%
IL-1RN+2018 (rs419598)	TT	52,1%	54,1%	51,7%
	CT	40,6%	37,9%	41,7%
	CC	7,3%	8,0%	6,7%

**Tabelle 33:** Genotypen aller Proben im Vergleich mit hapmap-Daten

SNP	Allel	Parodontitis	Kontrollgruppe	HapMap
IL-1A+4848 (rs17561)	G	69,7%	70,6%	69,2%
	T	30,3%	29,4%	30,8%
IL-1A-889 (rs1800587)	C	70,3%	70,6%	69,2%
	T	29,7%	29,4%	30,8%
IL-1B+3954 (rs1143634)	C	77,1%	76,3%	77,7%
	T	22,9%	23,7%	22,3%
IL-1B-31 (rs1143627)	T	66,2%	65,9%	63,3%
	C	33,8%	34,1%	36,7%
IL-1B-511 (rs16944)	C	66,3%	65,5%	65,5%
	T	33,7%	34,5%	34,5%
IL-1RN+2018 (rs419598)	T	72,4%	73,0%	72,5%
	C	27,6%	27,0%	27,5%

**Tabelle 34:** Allelfrequenzen im Vergleich Referenzpopulationen von hapmap

## 7. Diskussion

### 7.1. Genetische Faktoren in der Pathogenese der Parodontitis

Seit langem wird vermutet, dass genetische Faktoren einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese der Parodontitis haben. Man stellte fest, dass es offenbar zur Häufung von chronischer Parodontitis innerhalb von Familien kommt (van der Velden et al. 1989, Petit et al. 1994). In mehreren Studien mit ein- und mehrreigen Zwillingen wurden der parodontale Zustand und die möglichen Einflussfaktoren untersucht. Während eineiige Zwillinge genetisch identisch sind, teilen zweieiige etwa 50% ihrer Gene. Man folgerte, dass fehlende Übereinstimmungen oder Unterschiede im Auftreten bestimmter Krankheiten bei eineiigen Zwillingen auf äußere Umstände zurückzuführen seien (Kinane 2005). Im Ergebnis schätzte man die Erblichkeit von chronischer Parodontitis auf nahezu 50% (Michalowicz et al. 1991, 2000).

Grundsätzlich gilt es zwei Arten der Vererbung zu unterscheiden. Vererben sich Krankheiten in einfachen, vorhersagbaren Mustern, spricht man von Mendelschen Regeln (dominant, rezessiv und intermediär). Umweltfaktoren spielen hier bei der Ausprägung des Phänotyps gewöhnlich eine untergeordnete Rolle. Oft ist eine Mutation eines einzigen Genortes verantwortlich für die Manifestation von Merkmalen. Dabei ist die Prävalenz in der Bevölkerung typischerweise sehr gering (<0,1%). Ein Beispiel für diese Form der Vererbung ist die *Amelogenesis imperfecta*.

Im Gegensatz dazu steht die komplexe Vererbung, die viel häufiger vorkommt und von Umweltfaktoren oft stark beeinflusst ist. Sie ist polygenetisch bedingt. Das heißt, Varianten vieler verschiedener Genorte sind involviert. Diese erscheinen sowohl in betroffenen als auch in nicht betroffenen Individuen und führen normalerweise nicht zum totalen Funktionsverlust biologischer Mechanismen (Kinane et al. 2003).

Mit Hilfe von Kopplungsanalysen konnten einzelne Gene, deren Mutation für einfache, vererbungsbedingte Krankheiten verantwortlich sind, identifiziert werden. Diese positionellen Kandidatengene sind Gene, die in einer Kopplungsregion lokalisiert sind, also in einer Region des menschlichen Genoms, bei der durch genetischen Vergleich, etwa von erkrankten Geschwisterpaaren, eine genetische Assoziation mit einem Krankheitsbild beschrieben wurde (Kinane et al. 2003). Bei komplexen, multifaktoriell bedingten Erkrankungen, wie der Parodontitis, ist es wesentlich schwieriger einzelne Gene festzulegen, die sich in der Pathogenese auswirken.

Gene, bei denen aufgrund ihrer Funktion eine Beteiligung an der Pathogenese eines Krankheitsbildes vermutet wird, werden als funktionelle Kandidatengene bezeichnet. Sehr viele Umwelteinflüsse, wie systemische Leiden, Verhalten und Mikroorganismen scheinen das individuelle Parodontitisrisiko zu beeinflussen (Page et al. 1997).

Man vermutet, dass Polymorphismen dieser funktionellen Kandidatengene letztendlich die Ursache für genetisch bedingte Risikofaktoren sein könnten. Unter Polymorphismus versteht man das Phänomen, dass in einer Population mehrere verschiedene genetische Varianten (Allele) eines Merkmals in nennenswertem Anteil zu finden sind. Es wird geschätzt, dass im menschlichen Genom ein Einzelnukleotidpolymorphismus pro 200-600 Basenpaare vorkommt (Tsalenko et al. 2003). Wird in einer Studie eine Assoziation zwischen einer Erkrankung und einem Allel festgestellt, so sind grundsätzlich mehrere Interpretationen möglich.

Das Allel ist tatsächlich ein prädisponierender Faktor für die Erkrankung. Ebenso ist aber auch eine genetische Kopplung (*linkage disequilibrium*) zu einem anderen, eigentlich krankheitsrelevanten Gen möglich. Weiterhin kann das Ergebnis auch populationsbedingt sein. Letztlich können auch statistische oder auf die Probenauswahl zurückzuführende Epiphänomene für die

Assoziationen zwischen Genpolymorphismen und der phänotypischen Erkrankungsmanifestation verantwortlich sein (Kinane et al. 2005).

## 7.2. Studiendesign

Ein viel versprechender Ansatz zur Aufdeckung von krankheitsrelevanten Allelen sind Assoziationsstudien, wobei zwischen einem direkten und indirektem Studiendesign differenziert wird. Bei der direkten Form werden einzelne Kandidatengene untersucht, während bei der indirekten Form genomweit nach verantwortlichen Genen gesucht wird. Man unterscheidet weiterhin zwei unterschiedliche Methoden, die Bevölkerungs-basierte und die Familien-basierte (Hodge 1993). Die vorliegende Studie ist Bevölkerungs-basiert und bedient sich eines so genannten *case-control* Designs. Mit Hilfe von Assoziationsstudien werden Allel- und Genotypfrequenzen für Polymorphismen bestimmter Kandidatengene von gesunden Probanden mit den Frequenzen von erkrankten Patienten verglichen und statistisch ausgewertet. Auch die hier vorgestellte Untersuchung entspricht somit einer direkten Assoziationsstudie (Palmer und Cadon 2005, Colhun 2003).

Dabei ging es um die Fragestellung, inwiefern eine Verbindung zwischen der Manifestation der chronischen Parodontitis und ausgewählten Einzelnukleotidpolymorphismen (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) sowie einem Minisatelliten (Variable number tandem repeat, VNTR) in einem Kandidatengen, dem Gen des IL-1, nachzuweisen ist. Für Assoziationsstudien, in denen komplexe Erkrankungen untersucht werden, sind nicht alle Polymorphismen gleichermaßen interessant. Vor allem funktionell wirksame Polymorphismen erscheinen geeignet, die durch eine veränderte Kodierungssequenz zur Expression von Proteinen mit ausgetauschten Aminosäuren führen oder die sich in regulatorischen Bereichen des Genoms,

wie beispielsweise in einer Promotorregion, befinden. Dadurch könnte die individuelle Expression von Trägern des Wildtyps schwächer ausfallen. Als Kandidatengene für eine Aufklärung des genetischen Hintergrundes der Parodontitis kommen vor allem die Gene in Betracht, die eine zentrale Rolle bei der angeborenen Immunabwehr spielen. Einen Schwerpunkt stellten dabei Polymorphismen des Interleukin-1, einem der wichtigsten Entzündungsmediatoren, dar.

### 7.3. Auswahl der Studienpopulation

Um aussagekräftige Daten in einer direkten Assoziationsstudie zu generieren, ist es wichtig, eine möglichst große Untersuchungsgruppe zu stellen. Die ihr gegenüber gestellte Kontrollgruppe sollte genauso bis doppelt so groß sein. Die Wahrscheinlichkeit auch schwache Assoziationen, wie sie bei einem komplexen Vererbungsmuster zu erwarten sind, aufzudecken, steigt mit zunehmender Populationsgröße (Colhoun 2003). Ist die Kontrollgruppe zu klein oder zu groß, können signifikante Ergebnisse nicht verlässlich erzielt werden. Beide Gruppen sollten außerdem ethnisch möglichst homogen sein. Früheren Studien, die sich mit der Assoziation zwischen Polymorphismen des Interleukin-1 Genclusters und der Parodontitis beschäftigten, wurden ausschließlich an sehr kleinen Studienpopulationen vorgenommen. So bestanden die Untersuchungsgruppen meist aus deutlich weniger als 100 Proben. Damit erhöht sich die Fehlerwahrscheinlichkeit und die Aussagekraft wird geschwächt. Die Ergebnisse sind dementsprechend auch mit Vorsicht zu beurteilen (Loos et al. 2005, Huynh-Ba et al. 2007).

Für die vorliegende Studie konnte insgesamt eine im Vergleich zu bisherigen Studien sehr große Studienpopulation von insgesamt 1194 kaukasischen, unverwandten Probanden aus dem süddeutschen Raum zur Analyse

herangezogen werden. Davon entfielen 402 Patienten auf die Untersuchungsgruppe, 792 auf die Kontrollgruppe. Um in die Untersuchungsgruppe aufgenommen zu werden, musste eine chronische Parodontitis vorliegen. Zur Stellung der Diagnose mussten vorher genau festgelegte Voraussetzungen erfüllt sein. Analog dazu waren auch die Aufnahmekriterien für die Kontrollgruppe exakt definiert.

Die Kriterien zur Diagnose der chronischen Parodontitis entsprechen den aktuellen Richtlinien der AAP (1999), dennoch sind sie bislang nur unzureichend definiert, insbesondere die Abgrenzung zur aggressiven Parodontitis ist schwierig (Tonetti und Mombelli 1999). Ein weiteres Problem ist die schlechte Reproduzierbarkeit der Taschensondierungstiefenmessungen zwischen verschiedenen Behandlern (Armitage, 2003). Daher ist es nicht ausgeschlossen, dass Patienten mit anderen Parodontitisformen vereinzelt mit in die Untersuchungsgruppe aufgenommen wurden. Zu bedenken ist auch, dass die chronische Parodontitis meist erst im fortgeschrittenen Lebensalter auftritt. Das kann dazu führen, dass ein „parodontal gesunder“ Proband, der sich zum jetzigen Zeitpunkt in der Kontrollgruppe befindet, im späteren Leben möglicherweise erkranken wird und bei gleichem Genotyp eigentlich in die Untersuchungsgruppe eingereicht werden müsste. Die Auswahl einer älteren Population wäre eine Möglichkeit, um auch diese Patienten berücksichtigen zu können (Flemmig, 1999).

Auf eine Unterteilung der Patienten in eine milde, moderate oder eine schwere Form der Parodontitis, wie sie beispielsweise Nyman und Lindhe (Nyman und Lindhe 1997) beschreiben, wurde verzichtet. Diese Einteilung wurde in der Vergangenheit von einigen Studien angewandt, hängt aber relativ stark vom Untersucher ab und ist somit nicht einheitlich (Scarel-Caminaga 2002, Kornman 1997, Boch 2001).

Kritisch muss auch beurteilt werden, inwieweit die anamnestischen Angaben der Patienten, wie zum Beispiel zum Rauchverhalten oder zu systemischen

Erkrankungen, wahrheitsgemäß erfolgten. Wie bereits erwähnt, gilt Rauchen und Diabetes inzwischen als anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Parodontitis (Salvi et al. 1997, Kinane und Chestnut 2000). Page et al. (1997) stellten ein fünf- bis sieben-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für Parodontitis bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern fest. Wegen des starken Einflusses würden falsche Angaben große Auswirkungen auf das Studienergebnis haben.

#### 7.4. Ethnische Unterschiede bei genetischen Studien

Die Studienpopulation dieser Arbeit setzte sich aus Kaukasiern zusammen. Hier ist zu beachten, dass die Ergebnisse nicht zwangsläufig auf andere ethnische Gruppen übertragbar sind (Sugita et al. 2001). So können die Prävalenzen von allen Polymorphismen zwischen unterschiedlichen ethnischen Gruppen variieren (Loos et al. 2005). Beispielsweise kommt der von Kornman et al. (1997) beschriebene Risikofaktor des zusammengesetzten Genotypen in europäischer Bevölkerung zu 30% vor, während die Prävalenz in der chinesischen Bevölkerung lediglich bei 2,3% liegt (Armitage et al. 2000).

Auch ist es möglich, dass Gene, bei denen eine Prädisposition für Krankheiten nachgewiesen wurde, sich nur im Phänotyp von Menschen bestimmter ethnischer Herkunft auswirken. So beeinflussen Varianten des NOD2-Gens die Pathogenese von Morbus Crohn nur bei Kaukasieren, nicht aber bei Asiaten, obwohl das klinische Erscheinungsbild der Krankheit identisch erscheint (Chroucher et al. 2003).

## 7.5. Validität der verwendeten Genotypisierungsmethoden

Die zweifelsfreie und reproduzierbare Typisierung der Allele des zu untersuchenden Polymorphismus ist unabdingbare Voraussetzung, um aussagekräftige Ergebnisse in einer Assoziationsstudie zu erhalten. Es ist darauf zu achten, dass die verwendeten Methoden etabliert, zuverlässig und für beide Gruppen vergleichbar sind.

Die Genotypisierung wurde in der vorliegenden Arbeit mit zwei unterschiedlichen Methoden durchgeführt. Einerseits durch die Real-Time-Polymerasekettenreaktion mit anschließender Schmelzkurvenanalyse (Lachnik et al. 2002), und andererseits durch die Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus-Analyse mit Hilfe der Gelelektrophorese (Mullis et al. 1986). Beide Methoden wurden schon in zahlreichen Studien angewandt und dürfen als etabliert und sehr zuverlässig gelten. Um mögliche Unterschiede in den Genotypisierungsmethoden auszuschließen, wurden mehrere hundert Proben mit beiden Methoden genotypisiert. Die Übereinstimmung war in 100% der Fälle gleich.

Die zur Analyse verwendeten Primer wurden bereits in früheren Studien beschrieben und sind in ihrer spezifischen Wirksamkeit mittels Sequenzierung überprüft und anerkannt (Di Giovine et al. 1992, Mc Dowell et al. 1993, Bioque et al. 1995, El Omar et al. 2000, Glas et al. 2004).

Die Genotyp- und Allelfrequenzen der vorliegenden Arbeit zeigen im Vergleich mit den Daten von Referenzpopulationen ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov); [www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)) sehr ähnliche Verteilungen für west- bis mitteleuropäische Kaukasier. Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine korrekte Genotypisierung.

Anhand der beobachteten Allelfrequenzen wurden die nach dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erwarteten Genotypfrequenzen berechnet und miteinander verglichen. Dabei ließen sich keine signifikanten Abweichungen nachweisen. Es kann damit angenommen werden, dass sich sowohl die

Untersuchungs-, als auch die Kontrollgruppe im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht befinden und systematische Fehler bei der Zusammenstellung der Studienpopulation sowie bei der Genotypisierung nicht anzunehmen sind.

## 7.6. Modelle zum Einfluss der Interleukin-1 Polymorphismen

Wie schon erwähnt, spielt das Zytokin Interleukin-1 eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Parodontitis. IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  gehören zu den wichtigsten entzündungsfördernden Signalstoffen des Immunsystems. Es initiiert und regelt die Leukodiapedese und verstärkt die humorale, adaptive Immunreaktion. Dies führt unter anderem zu einer vermehrten Produktion von Sulkusflüssigkeit und damit zu einem verbesserten Nährstoffangebot für die parodontopathogenen Keime. Weiterhin wirkt IL-1 als hauptsächlicher Modulator des extrazellulären Matrixkatabolismus und der Knochenresorption (Kornman et al. 1997). Es fördert über die PGE-2-Freisetzung den ossären Abbau und über die MMP-Sekretion den Kollagenabbau. Auch durch die sich in der Folge progredient vertiefenden Taschen verbessern sich die Lebensbedingungen für die Bakterien, indem sie vor Sauerstoff und mechanischer Irritation geschützt sind. IL-1RA ist bei der Signaltransduktion ein kompetitiver Hemmstoff (Colotta et al. 1993, Sims et al. 1994) und wirkt daher antiinflammatorisch.

Auf Grund der Ergebnisse zahlreicher Studien wird vermutet, dass Mutationen in Promotorregionen des IL-1A und B Gens durch Anhebung der Proteinproduktion zu einem erhöhten Spiegel von IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  und einem vermindertem Spiegel von IL-RA im parodontalen Gewebe führen (Loos et al. 2005). Daraus folgt eine verstärkte Entzündungsreaktion einhergehend mit forciertem Knochenabbau und Zerstörung parodontalen Gewebes.

Im Gegensatz dazu können Polymorphismen des IL-1RN Gens durch Steigerung oder Verringerung der Expression regulative Einflüsse auf den Spiegel vom

IL-1RA haben (Hurme und Santtila 1998). Danis et al. (1995) konnten bei Trägern des Allel 2 des IL-1RN VNTR eine vermehrte Produktion von IL-1RA bei geringerem IL-1 $\alpha$ -Spiegel nachweisen. Eine Hemmung der Entzündung wäre die Folge und dieser Polymorphismus würde eher schützend wirken. In einer kürzlich erschienenen Studie wird zwar dementsprechend das IL-1RN VNTR Allel 2 als protektiver Marker gegen Gingivitis gesehen (Dashash et al. 2007), dieses Ergebnis ist aber nicht ohne weiteres auf die chronische Parodontitis übertragbar. Ishihara et al. (1997) konnten das Verhältnis von IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  zum IL-1 RA- Spiegel mit der Schwere der Parodontitis assoziieren. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß ein erhöhter IL-1 $\beta$ -Spiegel und ein verminderter IL-1 RA- Spiegel mit der Schwere der chronischen Parodontitis in Zusammenhang steht (Rawlinsen et al. 2000). Komatsu et al. (2008) vermuten auf Grund dieser und ihrer eigenen Ergebnisse, dass ein Ungleichgewicht von IL-1 $\beta$  zum IL-1 RA zu einer verringerten Anfälligkeit für chronische Parodontitis führen könnte.

## 7.7. Bewertung der Ergebnisse

Die vorliegende Untersuchung konnte einen Zusammenhang zwischen zwei Polymorphismen des IL-1 Gens und der chronischen Parodontitis nachweisen. Die bereits früher beschriebene genetische Kopplung („*linkage disequilibrium*“) zwischen den Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944), als auch zwischen IL-1A-889 (rs1800587) und IL-1A+4845 (rs17561), sowie zwischen IL-1RN Intron2 VNTR (rs2234663) und IL-1RN+2018 (rs419598) (Clay et al. 1996, Parks et al. 2004, Ikehara et al. 2006) spiegelt sich in den jeweils stark ähnlichen Genotypisierungsergebnissen der gekoppelten Polymorphismen wider. Bei der Verteilung der Genotypen zwischen Untersuchungs- und Kontrollgruppe war für die Polymorphismen IL-1B-31

(rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.05$ ) zu beobachten. In der Parodontitisgruppe ergab sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe eine Häufung von Trägern der heterozygoten Mutation, während die Anteile der homozygoten Mutation und des Wildtyps vermindert waren.

In der Gruppe der Nichtraucher zeigte sich bei der Verteilung der Genotypen beim IL-1B-31 (rs1143627) SNP ebenfalls ein signifikanter Unterschied. In der Parodontitisgruppe konnte, verglichen mit der Kontrollgruppe, eine Häufung von Trägern der heterozygoten Mutation festgestellt werden, während die Anteile der homozygoten Mutation und des Wildtyps vermindert waren. Der IL-1B-511 (rs16944) SNP wies zwar eine sehr ähnliche Verteilung der Genotypen auf, die Unterschiede verfehlten hier jedoch mit  $p=0,069$  das Signifikanzniveau ( $p < 0.05$ ). Genauso konnte bei diesen beiden Polymorphismen zwar in der Gruppe der Raucher, wie auch in der Gruppe der weiblichen Proben, ein Trend für eine Assoziation beobachtet werden, das Signifikanzniveau ( $p < 0.05$ ) wurde aber nicht erreicht. Sowohl bei dem IL-1B-31 (rs1143627) als auch bei dem IL-1B-511 (rs16944) Polymorphismus konnten keine unterschiedlichen Verteilungsmuster bei den Allelfrequenzen festgestellt werden.

Damit scheint es Hinweise zu geben, dass mitteleuropäische, kaukasische Träger der heterozygoten Mutation beider Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) ein erhöhtes Risiko haben, an chronischer Parodontitis zu erkranken. Diese SNPs liegen in der Promoterregion des IL-1 Gens und können für eine verstärkte Expression von Interleukin-1 verantwortlich sein. Direkte Folge ist eine forcierte Entzündungsreaktion und damit verbundener Attachmentverlust.

Mehrere Studien beschäftigten sich bisher mit dem Einfluss der beiden Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) auf parodontale Erkrankungen. In vorliegender Studie ist es aber erstmals gelungen, eine Assoziation zwischen diesen beiden Polymorphismen und der chronischen Parodontitis herzustellen.

Kornman et al. (1997) konnten keine Verbindung mit dem IL-1B-511 (rs16944) und chronischer Parodontitis bei Kaukasiern in einer sehr kleinen Population herstellen. Komatsu et al. (2008) untersuchten mehrere Polymorphismen des IL-1 Gens, darunter auch den IL-1B-31 (rs1143627) bei japanischen Patienten mit chronischer Parodontitis. Dabei konnten sie eine signifikante Häufung des IL-1RN+2018C Allels in der Kontrollgruppe nachweisen, bei den beiden Polymorphismen IL-1A+4848 (rs17561) und IL-1B-31 (rs1143627) konnte jedoch keine signifikante Assoziation beobachtet werden. D' Aiuto et al. (2004) konnten zwar in einer ethnisch gemischte Studienpopulation einen vom IL-1A-889 (rs1800587) beeinflussten CRP-Spiegel nachweisen, fanden aber keine Assoziation mit dem IL-1B-511 (rs16944) mit chronischer Parodontitis. In einer anderen Familien-basierten Studie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Polymorphismen IL-1B-511 (rs16944), IL-1A+4848 (rs17561) und IL-1RN Intron2 VNTR (rs 2234663) mit aggressiver Parodontitis. Es zeigte sich lediglich eine Häufung des IL-1B-511 Allel 1 in der Untergruppe mit lokalisierter aggressiver Parodontitis (Ren et al. 2008). In gleicher Weise konnten weitere Studien keinen Zusammenhang zwischen verschiedenen Formen von aggressiver Parodontitis und den Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) herstellen (Gore et al. 1998, Tai et al. 2002, Soga et al. 2003, Li et al. 2004).

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von denen der vorliegenden Studie. Die einerseits anderen Ethnien und andererseits bedeutend kleineren Studienpopulationen sind mögliche Ursachen für abweichende Ergebnisse. Auch sind bei der Vererbung der aggressiven Parodontitis nicht die gleichen Mechanismen wirksam, wie bei der chronischen Form (Kinane et. al. 2003). Daher sind Assoziationen nicht mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar.

Bei den ebenfalls untersuchten Polymorphismen IL-1A+4848 (rs17561), IL-1A-889 (rs1800587), IL-1B+3954 (rs1143634), IL-1RN+2018 (rs419598) und IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663) konnten in vorliegender Studie weder

bei den Verteilungen der Genotypen, noch bei den Allelfrequenzen Zusammenhänge nachgewiesen werden. Meisel et al. (2002) untersuchten den Einfluss der Polymorphismen IL-1A+4848 (rs17561), IL-1A-889 (rs1800587), IL-1B+3954 (rs1143634) und IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663) auf die chronische Parodontitis in einer Population von 154 Kaukasiern. Sie fanden lediglich eine Assoziation bei Haplotypen mit dem R-Allele von IL-1A-889 (rs1800587) und IL-1RN Intron 2 VNTR (rs2234663) bei Rauchern. In den Studien von Sakellari et. al. (2003) und Rogers et al. (2002) konnten keine Assoziationen zwischen den Polymorphismen IL-1A+4848 (rs17561), IL-1A-889 (rs1800587) sowie IL-1B+3954 (rs1143634) und der chronischen Parodontitis in sehr kleinen kaukasischen Populationen von 45 bzw. 69 Patienten nachgewiesen werden. Auch in einer weiteren Studie von Sakellari et al. (2006) in der auch der Mini-Satellit IL-1RN VNTR intron 2 neben Polymorphismen der Gene IL-1A+3954 und IL-1B+4845 untersucht wurde, konnte kein signifikanter Zusammenhang mit parodontalen Erkrankungen hergestellt werden. Die vorliegende Arbeit unterstützt damit die Ergebnisse der Studien, die diese Polymorphismen nicht als Risikomarker für eine chronische Parodontitis sehen.

Beim Blick in die aktuell verfügbare Literatur zum Thema zusammengesetzter Polymorphismus (IL-1 A -889 und IL-1 B +3954) fallen die teilweise widersprüchlichen Studienergebnissen auf. Kornmann et al. (1997) beschrieben erstmals einen Zusammenhang zwischen dem „composite genotype“ von IL-1A -889 Allel 1 und IL-1B +3954 Allel 1 und der Schwere der Ausprägung einer chronischen Parodontitis bei Nichtrauchern. Seit diesem Zeitpunkt sind viele Untersuchungen zu diesen und weiteren Polymorphismen des IL-1 Genclusters sowie anderen Kandidatengenen durchgeführt worden. Einige Untersuchungen können Assoziationen zwischen Polymorphismen und der Parodontitis bestätigen, der Mehrheit der Studien gelingt dies jedoch nicht (Loos et al. 2005). Huynh-Ba et al. (2007) berücksichtigen in ihrem systematischen Review 122

Publikationen zum Thema zusammengesetzter Polymorphismus ad modum Kornman. Nach den Ergebnissen der Metaanalyse existiert bislang nur eine unzureichende Evidenz, dass ein positiver Genotyp zu Progression oder Behandlungsergebnissen von Parodontitis beiträgt. Grund sind vor allem die zu kleinen Studienpopulationen und die damit verbundene mangelnde statistische Aussagekraft.

## 7.8. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liefern den Hinweis, dass die beiden genetisch gekoppelten Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) einen Einfluss auf die Ausprägung der chronischen Parodontitis bei mitteleuropäischen Kaukasiern haben könnten. Auf Grund der komplexen Vererbung kann der genetische Hintergrund der chronischen Parodontitis mit diesen Beobachtungen nicht ausreichend geklärt werden. In weiteren Studien muss zukünftig der Einfluss anderer Kandidatengene aufgeklärt werden.

Die vorliegende Arbeit konnte keine Assoziation mit den Polymorphismen IL-1A+4848, IL-1A-889, IL-1B+3954, IL-1RN+2018 und IL-1RN Intron2 beobachten.

## 8. Zusammenfassung

Für die Pathogenese der chronischen Parodontitis wurde ein erheblicher genetischer Hintergrund postuliert. Als Kandidatengene für die Vermittlung der genetischen Einflüsse kommen vor allem Gene in Frage, die für Funktionen der angeborenen Immunität kodieren.

Insbesondere scheint der Entzündungsmediator Interleukin-1 eine zentrale Rolle für die Ausprägung der chronischen Parodontitis zu spielen. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von insgesamt sieben Polymorphismen des IL-1 Genclusters auf die Ausprägung einer chronischen Parodontitis untersucht. Gegenstand dieser Studie waren zwei Polymorphismen des IL-1A Gens (IL-1A+4848 rs17561, IL-1A-889 rs1800587), drei Polymorphismen des IL-1 B Gens (IL-1B+3954 rs1143634, IL-1B-31 rs1143627, IL-1B-511 rs16944) und zwei Polymorphismen des IL-1 RN Gens (IL-1RN+2018 rs419598), einer davon ein Minisatellit (IL-1RN Intron2 VNTR rs2234663).

Es wurde die genomische DNA von 792 gesunden und 402 an chronischer Parodontitis erkrankten nordeuropäischen Kaukasiern genotypisiert. Ziel war es, anhand der Genotypen- und Allelverteilungen mögliche Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer chronischen Parodontitis und bestimmten Polymorphismen zu untersuchen und die Eignung der Polymorphismen als potentielle Risikomarker für Parodontitis festzustellen. Die Auswertung der genauen Daten ergab in der Genotypverteilung der beiden Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) eine signifikante ( $p < 0.05$ ) Assoziation mit der Manifestation der chronischen Parodontitis.

Demgegenüber fand sich keine Assoziation zwischen der chronischen Parodontitis und dem früher beschriebenen „*composite genotype*“. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie geben den Hinweis, dass die beiden Polymorphismen IL-1B-31 (rs1143627) und IL-1B-511 (rs16944) einen Einfluss

auf die Manifestation der chronischen Parodontitis bei mitteleuropäischen Kaukasiern haben könnten.

## 9. Literaturverzeichnis

Abbas AK, Lichtmann AH, Pober JS: Immunologie. Huber Verlag, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 1996.

Agrawal A, Kapley A, Yeltiwar R, Purohit H: Assessment of single nucleotide polymorphism at IL-1A+4845 and IL-1B+3954 as genetic susceptibility test for chronic periodontitis in Maharashtrian ethnicity. J Periodontol. 2006, Sep; 77(9): 1515-21.

Aldred MJ und Bartold PM: Genetic disorders of the gingivae and periodontium. Periodontol 2000. 1998, 18:7-20.

Alpagot T, Duzgunes N, Wolff L, Lec A: Risk factors for periodontitis in HIV patients. J Periodontal Res. 2004, 39: 149-157.

American Academy of Periodontology (AAP): Proceedings of the World Workshop in Clinical Periodontics. Chicago; The American Academy of Periodontology 1989, I: 23-24.

American Academy of Periodontology (AAP): Periodontal diseases: Pathogenesis and microbial factors. Ann Periodontol. 1996, 1: 926-932.

American Academy of Periodontology (AAP): Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung Ch, Flemmig T, Kinane D, Listgarten M, Loe H, Schoor R, Seymour G, Somerman M: Consensus Report: Chronic Periodontitis, Annals of Periodontology December 1999, Vol. 4, No. 1: 38-38.

Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999, 4(1): 1-6 Review.

Armitage GC, Wu Y, Wang HY, Sorrell J, di Giovine FS, Duff GW: Low prevalence of a periodontitis-associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. *J Periodontol.* 2000, 71: 164–171.

Armitage GC: Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Diagnosis of periodontal diseases. *J Periodontol.* 2003, 74:1237-1247.

Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves D: IL-1 and TNF Antagonists Inhibit the Inflammatory Response and Bone Loss in Experimental Periodontitis. *J Immunol.* 1998, 160: 403-409.

Berdeli A, Emingil G, Gürkan A, Atilla G, Köse T: Association of the IL-1RN2 allele with periodontal diseases. *Clin Biochem.* 2006, Apr; 39(4):357-62.

Birkedal-Hansen H: Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res.* 1993, 28:500-510.

Bioque G, Crusius JB, Koutroubakis I, et al.: Allelic polymorphism in IL-1 beta and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) genes in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 1995;102:379-383.

Boch JA, Wara-aswapati N, Auron PE: Interleukin 1 signal transduction--current concepts and relevance to periodontitis. *J Dent Res.* 2001, 80:400-407.

Burt BA: Epidemiology of dental diseases in the elderly. *Clinics Geriat Med.* 1992, 8: 447-460.

Ciancio, S.: Improving oral health: current considerations. *J Clin Periodontol.* 2003, 30 (Suppl. 5): 4-6.

Clay FE, Tarlow JK, Cork MJ, Cox A, Nicklin MJH, Duff GW. Novel interleukin-1 receptor antagonist exon polymorphisms and their use in allele-specific mRNA assessment. *Human Genetics.* 1996, 97: 723.

Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G: Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet.* 2003 Mar 8;361(9360):865-72. Review.

Collotta F, Re F, Muzio M, Bertini R, Polentarutti N, Sironi M, Giri JG, Dower SK, Sims JE, Mantovani A: Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science.* 1993, 261, p. 472.

Cox A, Camp NJ, Nicklin, MJH, di Giovine FS, Duff GW: An analysis of linkage disequilibrium in the interleukin-1 gene cluster, using a novel grouping method for multiallelic markers. *Am J Hum Genet.* 1998, 62:1180-1188.

Croucher PJ, et al.: Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutations in two ethnically divergent populations, *Eur.J.Hum.Genet.* 2003, 11: 6–16.

Cullinam M, Westerman B, Hamlet S, Palmer J, Faddy M, Lang N, Seymour G: A longitudinal study of interleukin-1 gene polymorphism and periodontal disease in a general adult population. *J Clin Periodontol.* 2001, 28: 1137-1144.

D'Aiuto F, Parkar M, Brett PM, Ready D, Tonetti MS: Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine*. 2004, Oct 7,28(1):29-34.

Danis VA, Millington M, Hyland VJ & Grennan D. Cytokine production by normal human monocytes: inter-subjects variation and relationship to an IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995, 99: 303.

Darveau R, Tanner A, Page R: The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology*. *Peridontol*. 2000, 1997, 14:12-32.

Dashash M, Drucker DB, Hutchinson IV, Bazrafshani MR Blinkhorn AS: Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and gingivitis in children. *Oral Disease*. 2007, 13, 308.

Delima A, Oates T, Assuma R: Soluable antagonists to interleukin-1 and tumor necrosis factor inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Periodontol*. 2001. 28:233-240.

Dennison DK, Van Dyke TE: The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. *Periodontology* 2000. 1997; 14:54-78.

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V.: Klassifikationen der Parodontalerkrankungen. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 2002.

Di Giovine FS, Takhsh E, Blakemore AI, et al.: Single base polymorphism at 511 in the human interleukin-1 beta gene (IL1 beta). *Hum Mol Genet.* 1992,1:450.

Dinareello CA: The biological properties of interleukin-1. *Eur. Cytokine Netw.* 1994, 5:517-531.

Eklund SA und Burt BA: Risk factors for total tooth loss in the United States: Longitudinal analysis of national data. *J Public Health Dent.* 1994; 54:5-14.

El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al.: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000, 404:398-402.

Ferreira SB Jr, Trombone AP, Repeke CE, Cardoso CR, Martins W Jr, Santos CF, Trevilatto PC, Avila-Campos MJ, Campanelli AP, Silva JS, Garlet GP: An interleukin-1beta (IL-1beta) single-nucleotide polymorphism at position 3954 and red complex periodontopathogens independently and additively modulate the levels of IL-1beta in diseased periodontal tissues. *Infect Immun.* 2008, Aug, 76(8):3725-34.

Fiebig A, Jepsen S, Loos BG, Scholz C, Schäfer C, Rühling A, Nothnagel M, Eickholz P, van der Velden U, Schenck K, Schreiber S, Grössner-Schreiber B: Polymorphisms in the interleukin-1 (IL1) gene cluster are not associated with aggressive periodontitis in a large Caucasian population. *Genomics.* 2008 Nov, 92(5):309-15.

Flemmig TF, Periodontitis: *Ann Periodontol.* 1999;4:32-37.

Folwaczny M, Glas J, Török HP, Mende M, Folwaczny C: Lack of association between the TNF alpha G -308 A promoter polymorphism and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2004, Jun, 31(6):449-53.

Folwaczny M, Glas J, Török H, Mauermann D, Folwaczny C: The 3020insC mutation of the NOD2/CARD15 gene in patients with periodontal disease. *Eur J Oral Sci.* 2004, Aug, 112(4):316-9.

Galbraith GM, Hendley TM, Sanders JJ, Palesch Y, Pandey JP. Polymorphic cytokine genotypes as markers of disease severity in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1999, 26:705-709.

Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ: Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontology* 2000. 1997, 14:112-143.

Gemmell E, Yamazaki K, Seymour GJ: Destructive periodontitis lesions are determined by the nature of the lymphocytic response. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002, 13(1):17-34.

Genco RJ. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *J Periodontol.* 1992 Apr, 63(4 Suppl):338-55. Review.

Glas J, Török HP, Schneider A, Brännler G, Kopp R, Albert ED, Stolte M, Folwaczny C. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2004, 22:4746-4752.

Glas J, Török HP, Tonenchi L, Wetzke M, Beynon V, Teshome MY, Cotofana S, Schiemann U, Griga T, Klein W, Epplen JT, Folwaczny C, Folwaczny M,

Mussack T, Weiss EH. The 14-bp deletion polymorphism in the HLA-G gene displays significant differences between ulcerative colitis and Crohn's disease and is associated with ileocecal resection in Crohn's disease. *Int Immunol.* 2007, May, 19(5):621-6.

Glas J, Konrad A, Schmechel S, Dambacher J, Seiderer J, Schroff F, Wetzke M, Roeske D, Török HP, Tonenchi L, Pfennig S, Haller D, Griga T, Klein W, Epplen JT, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Mussack T, Folwaczny M, Müller-Myhsok B, Brand S: The ATG16L1 gene variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) are strongly associated with susceptibility to Crohn's disease in the German population. *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar, 103(3):682-91.

Gore EA, Sanders JJ, Pandey JP, Palesch Y, Galbraith GM. Interleukin-1beta+3953 allele 2: association with disease status in adult periodontitis. *J Clin Periodontol.* 1998, Oct, 25(10):781-5.

Götz W, Le M, Heinemann F: Knochenabbau bei Periimplantitis: Die Rolle des RANK/RANKL-Systems, *Implantologie Journal*, 2008, 5,40-46

Graves DT, Cochran D: The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003, Mar, 74(3):391-401.

Guzman S, Karima M, Wang H-Y, Van Dyke TE: Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *J Periodontol.* 2003, 74:1183-1190.

Haffajee AD, Socransky SS: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 1994, 5: 78-111.

Hart TC, Kornman KS: Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology* 2000, 1997, 14: 202-215.

Hayashi J, Salto, Ishikawa I: Effects of cytokines and periodontopathic bacteria on the leukocyte function-associated antigen intercellular adhesion molecule pathway in gingival fibroblasts in adult periodontitis. *Infect Immun.* 1994, 62:5205-5212.

Hodge SE: Linkage analysis versus association analysis: distinguishing between two models that explain disease-marker associations. *Am J Hum Genet.* 1993, 53: 367-384.

Hodge PJ, Riggio MP, Kinane DF: Failure to detect an association with IL-1 genotypes in European Caucasians with generalised early onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001, 5: 430-436.

Hoffmann T, Micheelis W, Reich E: Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS IV). Deutscher Ärzte-Verlag, Köln 2006.

Hurme M. & Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are coordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1 $\beta$  genes. *European Journal of Immunology* 1998, 28, 2598.

Huynh-Ba G, Lang NP, Tonetti MS, Salvi GE: The association of the composite IL-1 genotype with periodontitis progression and/or treatment outcomes: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2007, Apr, 34(4):305-17.

Hyman JJ, Reid BC: Epidemiologic risk factors for periodontal attachment loss among adults in the United States. *J Clin Periodontol.* 2003, 3: 230-237.

Ikehara SK, Ikehara Y, Matsuo K, Hirose K, Niwa T, Ito H, Ito S, Koderu Y, Yamamura Y, Nakanishi H, Tatematsu M, Tajima K: A polymorphism of C-to-T substitution at -31 IL1B is associated with the risk of advanced gastric adenocarcinoma in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2006, 51(11):927-33.

Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M, Koide M, Ueda N, Amano K & Noguchi T: Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *Journal of Periodontal Research*, 1997 32, 524.

Jandinski JJ, Stashenko P, Feder LS: Localisation of IL-1 beta in human periodontal tissue. *J Periodontol.* 1991, 62:36-43.

Kabashima H, Maeda K, Iribe H: An interleukin-1 inhibitor in gingival crevicular fluid of patients with chronic inflammatory periodontal disease. *Infect Immun.* 1991, 59:4271-4274.

Khoury AE, Lam K, Ellis B, Costerton JW: Prevention and control of bacterial infections associated with medical devices. *Am Soc Artif Intern Organs.* 1992, 38:174-178.

Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER: Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med.* 2003, 348: 50–58.

Kinane DF, Adonogianski E, Moughal N, Winstanley FP, Mooney J, Thornhill M: Immunocytochemical characterization of cellular infiltrate, related endothelial changes and determination of GCF acute phase proteins during human experimental gingivitis. *J Periodont Res.* 1991, 26: 286-288.

Kinane DF, Chestnutt IG: Smoking and periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000, 11:356-365.

Kinane DF, Lappin DF: Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol.* 2002, Dec;7(1):62-71.

Kinane DF, Shiba H, Hart TC: The genetic basis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 2005, 39:91-117. Review.

Kinane DF, Hart TC: Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003,14(6):430-49. Review.

Kleber BM: Parodontologie- ein Leitfaden für die Praxis. 2000, WM-Colleg, Aalen.

Kohal RJ, Dennison DK: Neue Paradigmen in der Pathogenese parodontaler Erkrankungen. *Dtsch Zahnärztl.* 2000, Z 55:10, 660-666.

Komatsu Y, Galicia JC, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H: Association of interleukin-1 receptor antagonist +2018 gene polymorphism with Japanese chronic periodontitis patients using a novel genotyping method. *Int J Immunogenet.* 2008, Apr, 35(2):165-70.

Kornman KS, Crane A, Wang, HY, di Giovane FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG, Higginbottom FL, Duff GW: The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1997, 24:72-77.

Koulouri O, Lappin DF, Radvar M, Kinane DF: Cell division, synthetic capacity and apoptosis in periodontal lesions analysed by in situ hybridisation and immunohistochemistry. *J Clin Periodontol.* 1999, 26:552-559.

Lachnik J, Ackermann B, Bohrssen A, Maass S, Diephaus C, Puncken A, Stermann M, Bange FC: Rapid -cycle PCR and fluorimetry for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2002, Sep, 40(9):3364-73.

Lang NP, Tonetti MS, Suter J, Sorrell J, Duff GW, Kornman KS: Effect of interleukin-1 gene polymorphisms on gingival inflammation assessed by bleeding on probing in a periodontal maintenance population. *Journal of Periodontal Research* 2000, 35: 102–107.

Li QY, Zhao HS, Meng HX, Zhang L, Xu L, Chen ZB, Shi D, Feng XH, Zhu XL: Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in a Chinese population. *J Periodontol.* 2004 Dec, 75(12):1627-35.

Lin S, Lerch T, Cook R, Jardetzky T, Woodruff T: The structural basis of TGF- $\beta$ , bone morphogenetic protein, and activin ligand binding. *Reproduction* 2006, 132:179-190.

Loesche WJ: Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci Rev.* 1976, 9:65-107.

Loos BG, John RP, Laine ML: Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action, *J. Clin. Periodontol.* 2005, 32:159–179.

Loppnow H, Brade H, Dürrbaum I, Dinarello CA, Kusukoto S, Rietschel ET, Flad HD: IL-1 induction-capacity of defined lipopolysaccharide partial structures. *J Immunol.* 1989, 142:3229-3238.

Lowenguth RA, Chin I, Caton JG, Cobb CM, Drisko CL, Killoy WJ, Michalowicz BS, Philstrom BL, Goodson JM: Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: microbiological response. *J Periodontol.* 1995, 66(8):700-707.

Marsh PD: Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res.* 1994 Jul, 8(2):263-71. Review.

Marsh PD, Martin MV.: *Orale Mikrobiologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.

Matsuki Y, Yamamoto T, Hara K: IL-1 mRNA-expression macrophages in human chronically inflamed gingival tissues. *Am J Pathol.* 1991, 138:1299-1305.

McDevitt MJ, Wang NY, Knobelman C, Newman MG, Di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS: Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol.* 2000, 71:156-163.

Mc Donald TT: Effector and regulatory lymphoid cells and cytokines in mucosal sites. *Curr Topics Microbiol Immunol.* 1999, 236:113-135.

McDowell TL, Symons JA, Ploski R et al.: A polymorphism in the 5' region of the interleukin-1 alpha gene is associated with juvenile chronic arthritis (JCA). *Br J Rheumatol* 1993, 32(Suppl 1):162.

Meikle MC, Hembry RM, Holley J, Horton C, Mc Farlane CG, Reynolds JJ. Immunolocalization of matrix-metalloproteinases and TIMP-1( tissue inhibitor of metalloproteinases) in human gingival tissue from periodontitis patients. J Periodont Res. 1994, 29:118-126.

Meisel P, Siegemund A, Dombrowa S, Sawaf H, Fanghaenel J, Kocher T: Smoking and polymorphisms of the interleukin-1 gene cluster (IL-1alpha, IL-1beta, and IL-1RN) in patients with periodontal disease. J Periodontol. 2002, Jan, 73(1):27-32.

Meyle J und Gonzales JR: Influences of systemic diseases on periodontitis in children and adolescents. Periodontol 2000. 2001, 26:92-112.

Michalowicz BS, Aepli D, Virag JG, Segal NL, Bouchard TJ, Philstrom BL: Periodontal findings in adult twins. J Periodontol. 1991, 62:293-299.

Michalowicz BS: Genetic and inheritance consideration in periodontal disease. Curr Opin Periodontol. 1993, 11-17.

Michalowicz BS: Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. J Periodontol. 1994, 65:479-488.

Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, Sparks BS, Brooks CN, Koertge TE, Califano JV, Burmeister JA, Schenkein HA: Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. Journal of Periodontology 2000, 71:1699–1707.

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF: A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells: *Nucleic Acids Research* 1988, 16:1215.

Miyasaki KT, Bodeau AL, Pohl J, Shafer WM: Bactericidal activities of synthetic human leukocyte cathepsin G-derived antibiotic peptides and congeners against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Capnocytophaga sputigena*: *Antimicrob Agents Chemother.* 1993, 37:2710-2715.

Morris AJ, Steele J, White DA: The oral cleanliness and periodontal health of UK adults in 1998. *British Dental Journal* 2001, 191:4, 186-192.

Moughal NA, Adonogianaka E, Thornhill MH, Kinane DF: Endothelial cell leukocyte adhesion molecule -1 (ELAM-1) and intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in gingival tissue during health and experimentally induced gingivitis. *J Periodont Res.* 1992, 27:623-630.

Müller HP: *Parodontologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001.

Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H: Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1986, 51:263-273.

Murphy J-E, Robert C, Kupper TS: Interleukin-1 and cutaneous inflammation: A crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Derm.* 2000, 114, 3:602-608.

Mutschelknauss RE: *Lehrbuch der klinischen Parodontologie*. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin 2000.

Nicklin MJH, Weith A, Duff GW: A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, beta and the interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994, 19:382-384.

Nyman S, Lindhe J: Examination of patients with periodontal disease. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP: *Clinical periodontology and implant dentistry*. Munksgaard, Copenhagen, 1997, 383-395.

Offenbacher S, Collins JG, Yalda B, Haradon G: Role of prostaglandins in high risk periodontitis patients. *ASM Press Washington DC*, 1994, 203-214.

Offenbacher S, Katz VL, Fertik GS: Periodontal infection as a risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996, 2:19-25.

Oliver RC, Brown LJ, Loe H: Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol.* 1998, 69:269-278.

Page RC, Schroeder HE: Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976, 33:235-249.

Page RC: The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodont Res.* 1991, 26:230-242.

Page RC, Kornman KS: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997, Jun, 14:9-11.

Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000.* 1997, 14:216-268.

Page RC: Milestones in periodontal research and the remaining critical issues. *J Periodont Res.* 1999, 34:331-339.

Palmer LJ, Cardon LR: Shaking the tree: mapping complex disease genes with linkage disequilibrium. *Lancet* 2005, 366, 1223.

Papapanou PN: Periodontal diseases: Epidemiology. *Ann Periodontol.* 1996, 1:1-36.

Papapanou PN, Neiderud AM, Sandros J, Dahlen, G: Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. *J Clin Periodontol.* 2001, 28: 389-396.

Parkhill JM, Hennig BJ, Chapple IL, Heasman PA, Taylor JJ: Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000; 27:682-689.

Parks CG, Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Pandey JP Systemic lupus erythematosus and genetic variation in the interleukin 1 gene cluster: a population based study in the southeastern United States. *Ann Rheum Dis.* 2004, 63:91–94.

Passarge E: Taschenatlas der Genetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994.

Petit MD, Steenbergen, TJ, Timmerman, MF, Graaff, J, Velden U: Prevalence of periodontitis and suspected periodontal pathogens in families of adultperiodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology.* 1994, 21, 76–85.

Plombas M, Gobert B, March DE, Bene MC, Miller N, Faure GC: Isotypic antibody response to plaque anaerobes in periodontal disease. *J Periodontol.* 2002, 12:1507-1511.

Preiss DS und Meyle J: Interleukin-1 beta concentration of gingival crevicular fluid. *J Periodontol.* 1994. 65:423-428.

Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, et al. A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 2007, 132:1665–71.

Rawlinson A, Dalati M, Rahman S, Walsh T, Fairclough, A: Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *Journal of Clinical Periodontology*, 2000 27, 738.

Ren XY, Xu L, Meng HX: Interleukin-1 family polymorphisms in aggressive periodontitis patients and their relatives Beijing Da Xue Xue Bao. 2008 Feb 18,40(1):28-33.

Reynolds JJ, Meikle MC: Mechanism of connective tissue Matrix destruction in periodontitis. *Periodontology* 2000. 1997, 14:144-157.

Rogers MA, Figliomeni L, Baluchova K, Tan AES, Davies G, Henry PJ, Price P: Do interleukin-1 polymorphisms predict the development of periodontitis or the success of dental implants? *J Periodontal Res.* 2002, 37:37-41.

Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A: Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol.* 2003 Jan, 30(1):35-41.

Sakellari D, Katsares V, Georgiadou M, Kouvatsi A, Arsenakis M, Konstantinidis A: No correlation of five gene polymorphisms with periodontal conditions in a Greek population. *J Clin Periodontol*. 2006, Nov, 33(11):765-70.

Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD: Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontology 2000*. 1997, 14:173-201.

Sanderink RBA, Bernhardt H, Knocke M, Meyer J, Weber C, Weiger R: *Curriculum orale Mikrobiologie und Immunologie*. Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin, 2004, 87-591.

Saxe SR, Greene C, Bohannon HM, Vermillion JR: Oral debris, calculus and periodontal disease in the beagle dog. *Periodontics* 1967, 5:217-224.

Scarel-Caminaga RM, Trevilatto PC, Souza AP, Brito RB, Line SR: Investigation of an IL-2 polymorphism in patients with different levels of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2002, 29:5.

Schroeder HE: *Pathobiologie oraler Strukturen: Zähne, Pulpa, Parodont*, Karger, Basel, 1991.

Seymour GJ: Importance of the host response in the periodontium. *J Clin Periodontol*. 1991; 18:421-426.

Seymour GJ und Gemmell E: Cytokines in periodontal disease: where to from here. *Acta Odontol Scand*. 2001, 59:167-173.

Shapira L, Soskolne WA, Sela MN: The secretion of PGE<sub>2</sub>, IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol*. 1994, 65:139-146.

Sims JE, Giri JG, Dower SK: the two interleukin-1 receptors play different roles in IL-1 actions. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 Jul, 72(1):9-14. Review.

Slots J: Subgingival mikroflora and periodontal disease. *J Clin Periodont*. 1979, 6:351-382.

Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr: Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998, Feb, 25(2):134-44.

Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y: Tumor necrosis factor-alpha gene (TNF-alpha) -1031/-863, -857 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol*. 2003, Jun, 30(6):524-31.

Southerland JH, Tayler GN, Moss K, Beck JD, Offenbacher S: Commonality in chronic inflammatory disease: periodontitis, diabetes, and coronary artery disease. *Periodontol 2000*. 2006, 40:130-143.

Sugita N, Kobayashi T, Ando Y, Yoshihara A, Yamamoto K, Van de Winkel JGJ, Miyazaki H, Yoshi H: Increased Frequency of FcγRIIIb-NA1 Allele in Periodontitis-resistant Subjects in an Elderly Japanese Population. *J Dent Res*. 2001. 80(3): 914-918.

Stashenko P, Dewhirst FE, Kent RL: Synergistic interactions between interleukin-1, tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987, 138:1468-1484.

Stashenko P und Jandinski JJ: Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease. *J Periodontol.* 1991, 62:504-509.

Stashenko P und Obernesser MS: Levels of interleukin 1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1991, 18:548-554.

Struch F, Dau M, Schwahn C, Biffar R, Kocher T, Meisel P. Interleukin-1 gene polymorphism, diabetes, and periodontitis: results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Periodontol.* 2008, Mar, 79(3):501-7.

Tai H, Endo M, Shimada Y, Gou E, Orima K, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with early onset periodontitis in Japanese. *J Clin Periodontol.* 2002, Oct, 29(10):882-8.

Takahashi K, Takigawa H, Takashiba S: Role of cytokine in the induction of adhesion molecules on cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol.* 1994, 65:230-235.

Takahashi K, Lappin D, Kinane DF: Insitu localisation of cell synthesis and proliferation in periodontitis gingival and tonsillar tissue. *Oral Dis.* 1996, 2:210-216.

Tanner AC, Kent RL, Maiden MF, Taubman MA: Serum IgG reactivity to subgingival bacteria in initial periodontitis, gingivitis and healthy subjects. *J Clin Periodontol.* 2000, 7:473-480.

Taubman MA, & Kawai T: Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2001, 12:125–135.

Tsalenko A, Ben-Dor A, Cox N, Yakhini Z: Methods for analysis and visualization of SNP genotype data for complex diseases. *Pac Symp Biocomput.* 2003, 548-61.

Tonetti MS, Gerber L, Lang NP: Vascular adhesion molecules and initial development of inflammation in clinical healthy human keratinized mucosa around teeth and osseointegrated implants. *J Periodont Res.* 1994, 29:386-392.

Tonetti MS, Mombelli A: Early-onset periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999, 4:39-52.

Van der Velden U, Abbas F, Van Steenberghe, TJ, De Zoete, OJ, Hesse M, DeRuyter C, De Laat VH, De Graaff J Prevalence of periodontal breakdown in adolescents and presence of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in subjects with attachment loss. *Journal of Periodontology* . 1989, 60:604–610.

Van Dyke TE, Lester MA, Shapira L: The role of the host response in periodontal disease progression: Implications for future treatment strategies. *J Periodontol.* 1993, 64:792.

Van Dyke TE, Sheilesh D: Risk factors for periodontitis. *J int Acad Periodontol.* 2005, 7(1):3-7.

Wagner J, Kaminski WE, Aslanidis C, Moder D, Hiller KA, Christgau M, Schmitz G, Schmalz G: Prevalence of OPG and IL-1 gene polymorphisms in chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007, Oct, 34(10):823-7.

Walker SJ, Van Dyke TE, Rich S, Kornman KS, Di Giovine FS, Hart TC: Genetic polymorphisms of the IL-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  Genes in African-American LJP Patients and an African-American Control Population. *J Periodontol.* 2000, 71:723-728.

Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasodom A, Boch JA, Pitiphat W: RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol.* 2007 Jun, 78(6):1062-9.

Whittaker CJ, Klier CM, Kolenbrander PE: Mechanisms of adhesion by oral bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1996, 50:513-552.

Wilson ME, Kalmar JR: Fc-gamma RIIa (CD32) a potential marker defining susceptibility to localized juvenile periodontitis. *J Periodontol.* 1996, 67:323.

Wolff LF, Aeppli DM, Philstrom B, Anderson L, Stoltenberg J: Natural distribution of 5 bacteria associated with periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1993, 20:699-706.

Zambon JJ, Grossi SG, Machtei EE: Cigarette smoking increases the risk of subgingival infection with periodontal pathogens. *J Periodontol.* 1996, 67:1050-1054.

## 10. Anhänge

### 10.1. Daten der Parodontitisgruppe

Num-mer	Alter	Ge-schlecht	Nikotinabusus	Zäh-ne	IL-1B +3954	IL-1B -511	IL-1B -31	IL-1RN VNTR	IL-1A - 889	IL-1A +4848	IL-1RN +2018
P1	56	männlich	Raucher	24	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P2	31	weiblich	Raucher	27	CT	CC	TT	12	TT	GG	CT
P3	50	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	11	CC	GT	CC
P4	37	weiblich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P5	38	männlich	Raucher	16	TT	CC	TT	12	CC	TT	CT
P6	30	männlich	Raucher	20	CC	CT	CC	11	CT	GT	CC
P7	41	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P8	24	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P9	38	männlich	Nichtraucher	14	CC	TT	CC	22	CC	TT	CT
P10		weiblich			CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P11	50	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P12	18	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P13	50	weiblich	Raucher	23	CT	CT	CT	11	CC	GT	CC
P14	56	weiblich	Raucher	25	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
P15	63	weiblich	Nichtraucher	16	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P16	58	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P17	54	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
P18	54	männlich	Raucher	14	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P19	60	weiblich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P20	61	männlich	Raucher	18	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P21	31	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P22	57	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P23	28	männlich	Raucher	19	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P24					CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
P25	63	weiblich	Nichtraucher	21	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P26	58	weiblich	Nichtraucher	18	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P27	50	weiblich	Raucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P28	64	weiblich	Raucher	11	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P29	58	männlich	Raucher	28	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P30	49	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P31	42	männlich	Nichtraucher	17	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P32	54	weiblich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	11	CT	GG	CC
P33	58	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P34	57	weiblich	Raucher	25	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P35	48	weiblich	Raucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P36	61	weiblich	Raucher	22	CC	CT	CT	22	CT	GT	TT
P37	40	weiblich	Raucher	12	CC	CT	CC	22	CC	TT	TT
P38	55	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GG	CT
P39	69	männlich	Nichtraucher	19	CC	CT	TT	12	CC	TT	CT
P40	33	männlich	Raucher	29	CT	CT	TT	11	CT	GT	CC
P41	62	männlich	Nichtraucher	23	CT	CT	CT	22	CT	GT	TT
P42	57	männlich	Nichtraucher	22	TT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P43	26	weiblich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P44	61	männlich	Nichtraucher	15	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC

P45	50	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P46	46	männlich	Raucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P47	48	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P48	66	weiblich	Raucher	30	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P49		weiblich			CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P50	31		Raucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P51	60	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P52	70	männlich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P53	69	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CT	GT	CT
P54	51	männlich	Raucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P55	32	männlich	Nichtraucher	23	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P56	57	weiblich	Raucher	14	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P57	38	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	CT	11	CT	GT	CC
P58	58	weiblich	Nichtraucher	22	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P59	58	männlich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P60	58	weiblich	Raucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P61	48	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P62	58	weiblich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P63	37	männlich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P64	58	männlich	Nichtraucher	17	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P65	25	männlich	Raucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P66	54	männlich	Raucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P67	64	männlich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CT	GT	
P68	45	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CT	GT	CT
P69	40	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P70	58	männlich	Nichtraucher	8	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P71	63	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P72	56	männlich	Raucher	27	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P73	62	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P74	43	männlich	Raucher	16	CT	CC	TT	13	CT	GT	CC
P75	43	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P76	60	männlich	Raucher	24	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
P77	49	männlich	Raucher	22	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P78	53	männlich	Nichtraucher	13	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P79	58	weiblich	Nichtraucher	29	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P80	36	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P81	61	männlich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P82	50	weiblich	Raucher	18	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P83	47	männlich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P84	60	weiblich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P85	40	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P86	40	weiblich	Nichtraucher	21	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P87	41	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P88	61	weiblich			CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P89	39	männlich	Nichtraucher	19	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P90	52	männlich	Raucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P91	41	männlich	Raucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P92		weiblich			CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
P93	62	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
P94	60	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT

P95	82	männlich	Raucher	23	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P96	49	weiblich	Nichtraucher	12	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P97	52	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P98	61	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P99	61	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P100	63	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
P101	49	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P102	71	männlich	Nichtraucher	7	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
P103	70	männlich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P104	64	männlich	Raucher	20	CC	TT	CC	22	CT	GT	TT
P105	61	weiblich	Nichtraucher	26	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P106	60	weiblich	Raucher	22	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
P107	59	männlich	Raucher	19	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P108	39	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P109	66	männlich	Nichtraucher	12	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P110	64	männlich	Raucher	22	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P111	61	männlich	Raucher	10	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P112	70	weiblich	Raucher	23	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P113	47	weiblich	Nichtraucher	18	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P114	72	männlich	Nichtraucher	21	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
P115	65	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P116	75	weiblich	Nichtraucher	21	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
P117	63	männlich	Raucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P118	69	männlich	Nichtraucher	23	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
P119	55	männlich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P120	73	weiblich	Raucher	20	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P121	58	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P122	60	weiblich	Nichtraucher	29	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P123	62	weiblich	Raucher	22	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P124	71	weiblich	Raucher	11	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P125	38	weiblich	Nichtraucher	28							
P126	52										
P127	38			29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P128	28		Nichtraucher	24	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
P129		weiblich			CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P130	76		Nichtraucher	22	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P131					CT	CC	TT	22	CT	GT	TT
P132	45	männlich	Raucher	18	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P133	56	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	22	CT	GT	CT
P134	73	weiblich	Raucher	24	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P135	62	weiblich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P136	55	männlich	Raucher	20	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P137	61	männlich	Raucher	24	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P138	61	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	22	CT	GT	CT
P139	67	weiblich	Raucher	22	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P140	60	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P141	48	männlich	Nichtraucher	9	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P142	59	männlich	Nichtraucher	11	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
P143	50	weiblich	Raucher	20	CC	CT	TT	11	CC	TT	CC
P144	48	weiblich	Raucher	26	CT	CC	TT	11	CT	TT	CC

P145	47	weiblich	Raucher	22	CC	TT	CC	22	CC	TT	CT
P146	61	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P147					CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P148	65	männlich	Nichtraucher	19	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
P149	45	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P150	40	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
P151	58	männlich	Nichtraucher	18	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P152	63	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P153	60	männlich	Raucher	20	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P154	74	weiblich	Nichtraucher	23	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P155	49	weiblich	Raucher	26	CT	TT	CC	11	CT	GT	CC
P156	63	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P157	58	männlich	Nichtraucher	18	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P158	60	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P159	63	weiblich	Nichtraucher	24	CC	TT	CC	12	TT	GG	CT
P160	37	männlich	Raucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P161	54	weiblich	Raucher	20	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
P162	63	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P163	59	männlich	Raucher	18	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P164	64	weiblich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
P165	63	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P166	52	weiblich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P167	42	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	22	CT	GT	TT
P168	50	männlich	Raucher	27	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P169	60	weiblich	Nichtraucher	?	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P170	64	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P171	54	weiblich	Nichtraucher	17	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P172	33	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P173	42	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P174	63	männlich	Raucher	9	CC	CT	CT		CC	TT	CC
P175	46	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC		CC	TT	CC
P176	64	männlich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
P177	45	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P178	60	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P179	57	weiblich	Nichtraucher	21	CC	CT	CT	11	CC	GT	CC
P180	42	weiblich	Nichtraucher	21	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P181	64	weiblich	Nichtraucher	12	CC	TT	CC	11	CT	GT	CC
P182	43	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P183	41	männlich	Raucher	29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P184	64	männlich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P185	51	männlich	Raucher	17	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P186	49	männlich	Raucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P187	47	weiblich	Raucher	17	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P188	35	männlich	Raucher	27	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P189	60	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P190	34	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P191	68	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P192	44	weiblich	Nichtraucher	24	CT	CC	TT	13	CC	TT	CC
P193	60	männlich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P194	50	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P195	56	männlich	Raucher	15	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P196	59	weiblich	Nichtraucher	18	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P197	57	weiblich	Nichtraucher	26	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT

P198	64	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P199	42	weiblich	Raucher	16	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P200	59	männlich	Raucher	21	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P201	60	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P202	61	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P203	60	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P204	71	männlich	Nichtraucher	10	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P205	49	weiblich	Nichtraucher	24	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P206	51	männlich	Raucher	29	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P207	38	weiblich	Raucher	22	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P208	61	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P209	50	männlich	Raucher	15	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
P210	44	weiblich	Raucher	25	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P211	62	männlich	Nichtraucher	31	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P212	55	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P213	36	männlich	Raucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P214	53	weiblich	Nichtraucher	9	CC	CC	TT	22	CT	GT	TT
P215	35	weiblich	Raucher	21	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P216	34	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P217	39	weiblich	Raucher	22	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P218	38	weiblich	Nichtraucher	30	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P219	44	weiblich	Raucher	24	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P220	64	weiblich	Nichtraucher	19	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P221	49	weiblich	Raucher	28	CC	CT	CT	23	CC	TT	CT
P222	53	weiblich	Nichtraucher	24	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P223	59	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P224	61	weiblich	Nichtraucher	10	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P225	42	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P226	62	weiblich	Nichtraucher	14	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P227	58	weiblich	Nichtraucher	14	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P228	61	männlich	Nichtraucher	14	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P229	62	männlich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P230	48	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	23	CC	TT	CT
P231	55	weiblich	Raucher	27	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P232	54	weiblich	Raucher	17	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P233	35	männlich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P234	54	weiblich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
P235	45	männlich	Raucher	23	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P236	56	weiblich	Nichtraucher	16	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P237	52	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P238	49	männlich	Nichtraucher	25	TT	CC	TT		TT	GG	CC
P239	49	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT		CT	GG	CC
P240	73	männlich	Nichtraucher	19	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P241	48	männlich	Raucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P242	51	männlich	Raucher	25	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P243	54	männlich	Nichtraucher	13	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P244	46	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
P245	53	weiblich	Raucher	18	CC	CT	CT	13	CC	TT	CC
P246	56	männlich	Raucher	11	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P247	48	männlich	Nichtraucher	23	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P248	40	männlich	Raucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P249	57	männlich	Nichtraucher	24	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P250	36	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	12	CC	TT	CT

P251	52	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P252	55	männlich	Raucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P253	53	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P254	45	männlich	Raucher	18	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P255	84	weiblich	Nichtraucher	12	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P256	45	weiblich	Raucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P257	44	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P258	69	weiblich	Nichtraucher	10	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P259	53	weiblich	Nichtraucher	29	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P260	37	männlich	Raucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P261	56	männlich	Nichtraucher	17	TT	CT	CT	11	TT	GG	CC
P262	35	weiblich	Nichtraucher	27	CT	TT	CC	22	TT	GG	TT
P263	55	weiblich	Raucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P264	65	weiblich	Nichtraucher	22	CC	CC	TT	22	CC	TT	TT
P265	58	weiblich	Nichtraucher	12	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P266	61	weiblich	Nichtraucher	17	CC	CT	CT	22	CT	GT	CT
P267	50	weiblich	Raucher	20	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P268	56	weiblich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P269	63	weiblich	Nichtraucher	20	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
P270	69	weiblich	Nichtraucher	24	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P271	71	männlich	Nichtraucher	20	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P272	80	weiblich	Nichtraucher	19	CC	CC	TT	22	CC	TT	TT
P273	63	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P274	44	weiblich	Raucher	28	CC	CC	TT	22	CC	TT	TT
P275	52	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
P276	54	weiblich	Raucher	14	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
P277	68	weiblich	Nichtraucher	17	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P278	70	männlich	Nichtraucher	12	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
P279	60	weiblich	Nichtraucher	13	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P280	73	weiblich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P281	56	männlich	Nichtraucher	22	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P282	57	weiblich	Nichtraucher	16	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
P283	56	weiblich			CC	CC	TT		CC	TT	TT
P284	36	männlich			CT	CT	CT	22	CT	GT	TT
P285	57	männlich			CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P286	44	weiblich			CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P287	52	männlich			CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P288	62	männlich									
P289	65	weiblich			CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P290					CC	CC	TT	23	CC	TT	CT
P291					CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P292					CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P293					CC	CT	CT	12	TT	GG	CT
P294					CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P295					CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P296	48	weiblich			CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P297	45	weiblich			CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P298	59	weiblich			CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P299	48	weiblich			CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P300	58	männlich			CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P301	53	weiblich	Nichtraucher	15	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P302	78	weiblich	Nichtraucher	18	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
P303	35	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC

P304	61	männlich	Nichtraucher	12	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P305	53	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P306	70	weiblich	Nichtraucher	11	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P307	51	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P308	58	männlich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P309	31	weiblich	Raucher	23	CC	CC	TT	22	CT	GT	TT
P310	43	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P311	72	männlich	Nichtraucher	6	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P312	44	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P313	42	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P314	71	männlich	Nichtraucher	20	TT	CT	CT	11	TT	GG	CC
P315	38	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P316	64	weiblich	Nichtraucher	19	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P317	66	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	22	CT	GT	TT
P318	62	männlich	Nichtraucher	20	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
P319	64	männlich			CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
P320	64	weiblich			CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P321	64	weiblich			CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P322	55	männlich			CC	TT	CC	12	CT	GT	CT
P323	56	männlich			CC	CT	CT	13	CC	TT	CC
P324	56	männlich			CT	CT	CT	13	CT	GT	CC
P325	54	männlich	Raucher	25	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P326	67	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P327	62	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P328	45	männlich	Raucher	16	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P329	57	weiblich	Nichtraucher	22	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P330	56	männlich	Raucher	19	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P331	50	weiblich	Raucher	16	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P332	45	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
P333	43	weiblich	Nichtraucher	15							
P334	58	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	13	CC	TT	CC
P335	55	männlich	Nichtraucher	16	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P336	54	weiblich	Nichtraucher	16	CC	CT	CT	13	CC	TT	CC
P337	56	weiblich	Nichtraucher	23	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
P338	50	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P339	63	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P340	64	männlich	Nichtraucher	23	CT	TT	CC	22	TT	GG	TT
P341	40	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P342	50	männlich	Nichtraucher	25	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P343	70	weiblich	Nichtraucher	16	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P344	64	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P345	65	weiblich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P346	58	weiblich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P347	63	weiblich	Nichtraucher	19	CT	CT	CT	12	CC	TT	TT
P348	47	weiblich	Raucher	21	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
P349	54	weiblich	Raucher	16	CC	CT	CT	12			CT
P350	36	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	13	CC	TT	CC
P351	54	weiblich	Nichtraucher	19	CC	CC	TT	11			CC
P352	41	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P353	65	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P354	48	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	12	TT	GG	CT
P355	72	weiblich	Nichtraucher	8	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
P356	55	weiblich	Raucher	23	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC

P357	64	männlich	Raucher	24	TT	CC	CT	11	TT	GG	CC
P358	67	männlich	Raucher	23	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P359	44	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P360	53	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
P361	52	männlich	Raucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P362	67	weiblich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P363	60	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P364	45	männlich	Raucher	25	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P365	52	männlich	Raucher	11	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P366	65	männlich	Nichtraucher	4	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P367	59	weiblich	Nichtraucher	12	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P368	59	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P369	64	männlich	Nichtraucher	16	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
P370	41	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P371	64	männlich	Raucher	4	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P372	46	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
P373	43	weiblich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	22	CT	GT	TT
P374	56	weiblich	Raucher	27	CC	CT	CT	13	CC	TT	CC
P375	52	männlich	Raucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P376	54	männlich	Raucher	7	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
P377	71	männlich	Nichtraucher	26	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
P378	55	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P379	51	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P380	49	männlich	Nichtraucher	17	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P381	40	männlich	Raucher	32	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P382	66	männlich	Nichtraucher	18	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P383	65	männlich	Raucher	8	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
P384	65	männlich	Raucher	19	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
P385	52	männlich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P386	53	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
P387	51	weiblich	Nichtraucher	21	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P388	64	männlich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P389	57	männlich	Raucher	6	CC	CT	CT		CT	GT	CC
P390	71	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P391	73	männlich	Raucher	13	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
P392	39	männlich	Nichtraucher	24	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
P393	42	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
P394	51	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT		CC	TT	CT
P395	61	weiblich	Nichtraucher	5	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
P396	35	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
P397	55	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
P398	50	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT		CT	GT	CT
P399	73	weiblich	Nichtraucher	18	CC	CT	CT		CC	TT	CT
P400	41	weiblich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
P401	76	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
P402	37	männlich	Raucher	21	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC

## 10.2. Daten der Kontrollgruppe

Num-mer	Al-ter	Ge-schlecht	Nikotin-abusus	Zäh-ne	IL-1B +3954	IL-1B -511	IL-1B -31	IL-1RN VNTR	IL-1A -889	IL-1A +4848	IL-1RN +2018
B1	63	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B2	67	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B3	55	männlich	Raucher	25	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B4	43	männlich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B5	44	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CC	TT	CC
B6	46	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B7	40	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B8	45	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B9	61	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B10	54	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B11	51	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B12	48	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B13	63	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B14	42	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B15	40	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B16	66	männlich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B17	57	weiblich	Raucher	27	CT	CT	CT	22	CC	TT	TT
B18	39	männlich	Nichtraucher	31	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B19	67	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B20	37	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B21	37	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B22	54	männlich	Nichtraucher	28							
B23	49	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B24	40	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
B25	53	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B26	37	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B27	39	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B28	68	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B29	49	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B30	40	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B31	45	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B32	49	männlich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B33	40	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B34	43	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B35	63	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B36	65	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B37	44	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B38	38	weiblich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B39	46	männlich	Raucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B40	37	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B41	42	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B42	46	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B43	65	männlich	Raucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B44	42	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B45	46	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B46	49	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC

B47	54	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B48	43	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B49	36	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B50	39	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B51	40	männlich	Raucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B52	60	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B53	46	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B54	37	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B55	55	männlich	Nichtraucher	22	CT	CC	TT	22	TT	GG	TT
B56	56	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B57	35	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B58	47	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	13	CT	GT	CC
B59	50	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B60	66	männlich	Raucher	27	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B61	60	männlich	Nichtraucher	20	CT	CT	TT	22	CT	GT	TT
B62	38	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B63	65	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B64	68	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B65	60	männlich	Nichtraucher	28							
B66	60	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	TT	GG	CC
B67	44	männlich	Raucher	24	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B68	38	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT		CC	GT	CC
B69	48	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B70	43	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
B71	38	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B72	45	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B73	37	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B74	41	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B75	45	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	13	CC	TT	CC
B76	66	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B77	44	männlich	Nichtraucher	27	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B78	53	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B79	36	männlich	Nichtraucher	32	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
B80	65	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B81	49	weiblich	Nichtraucher	24	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B82	55	männlich	Raucher	27							
B83	51	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B84	54	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B85	41	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B86	52	männlich	Raucher	28	CT	CT	CC	12	CT	GT	CT
B87	36	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B88	36	weiblich	Nichtraucher	25	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
B89	50	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B90	42	weiblich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B91	40	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B92	35	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B93	36	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B94	37	weiblich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B95	60	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B96	49	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	TT	GG	CT

B97	44	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B98	60	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	11	CT	GT	CT
B99	64	männlich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	12	CC	TT	TT
B100	49	männlich	Raucher	27	CT	TT	CC	11	TT	GG	CC
B101	52	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B102	50	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B103	56	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	23	CC	TT	CT
B104	64	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B105	46	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B106	60	weiblich	Nichtraucher	22	CC						
B107	46	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B108	36	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	23	CC	TT	CT
B109	44	weiblich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B110	66	männlich	Nichtraucher	20	CT	CT	CT	22	CT	GT	CT
B111	47	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B112	57	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B113	67	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CT
B114	38	männlich	Nichtraucher	25	CC	TT	CC	12	CT	GT	CT
B115	46	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B116	55	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B117	48	männlich	Raucher	26	CT	CC	TT	11	TT	TT	CC
B118	52	männlich	Raucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B119	42	weiblich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B120	48	weiblich	Nichtraucher	30	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
B121	38	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B122	55	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B123	61	weiblich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B124	35	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B125	41	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B126	44	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	TT	CC
B127	67	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B128	50	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B129	41	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B130	42	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B131	40	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B132	35	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B133	51	weiblich	Nichtraucher	29	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B134	55	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B135	54	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B136	45	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B137	47	weiblich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B138	54	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B139	63	männlich	Raucher	24	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B140	53	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	22	TT	GG	TT
B141	48	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B142	38	männlich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B143	52	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B144	46	weiblich	Nichtraucher	29	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B145	50	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B146	46	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT

B147	51	männlich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B148	39	männlich	Nichtraucher	31	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B149	38	weiblich	Nichtraucher	29	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B150	45	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B151	47	männlich	Raucher	30	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B152	61	männlich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B153	55	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B154	35	männlich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B155	42	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	22	CT	GT	TT
B156	57	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B157	45	männlich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B158	47	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B159	37	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B160	57	weiblich	Nichtraucher	29	CT	TT	CC	11	CT	GT	CC
B161	60	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B162	37	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B163	35	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B164	51	weiblich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B165	36	männlich	Nichtraucher	31	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B166	58	männlich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B167	36	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	13	CC	TT	CC
B168	48	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B169	62	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B170	64	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B171	56	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	12	CT	GT	CC
B172	43	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B173	54	weiblich	Nichtraucher	30	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B174	40	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B175	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B176	53	männlich	Nichtraucher	29	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B177	42	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B178	54	männlich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B179	63	männlich	Nichtraucher	29	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
B180	49	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B181	56	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B182	47	männlich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B183	56	männlich	Raucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B184	48	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B185	52	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B186	67	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B187	52	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B188	66	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B189	67	männlich	Raucher	20	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B190	53	männlich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	22	CT	GT	CT
B191	57	männlich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B192	65	männlich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B193	42	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	22	CT	GT	TT
B194	44	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B195	67	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B196	56	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC

B197	49	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B198	37	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B199	48	männlich	Raucher	28	CC	TT	CC	23	CC	TT	CT
B200	44	weiblich	Nichtraucher	23	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B201	37	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B202	35	männlich	Raucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B203	37	männlich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B204	35	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B205	52	männlich	Raucher	23	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B206	37	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B207	48	männlich	Raucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B208	42	männlich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B209	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B210	48	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B211	44	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B212	45	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B213	44	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B214	39	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B215	54	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B216	45	männlich	Nichtraucher	23	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B217	52	männlich	Raucher	26	TT	CT	CT	22	TT	GG	TT
B218	60	männlich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B219	35	weiblich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B220	35	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B221	58	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B222	49	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B223	38	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B224	45	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B225	60	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B226	56	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B227	55	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B228	35	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B229	39	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B230	43	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B231	50	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B232	42	weiblich	Nichtraucher	24	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B233	56	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B234	38	männlich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	22	CT	GT	TT
B235	37	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B236	36	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B237	64	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B238	42	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B239	36	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B240	51	männlich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B241	48	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B242	43	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B243	47	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B244	36	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B245	38	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B246	45	männlich	Nichtraucher	29	CT						

B247	64	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B248	57	männlich	Nichtraucher	29	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
B249	52	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B250	45	weiblich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B251	65	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B252	40	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B253	53	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B254	44	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B255	60	männlich	Nichtraucher	24	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B256	35	weiblich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B257	46	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B258	43	weiblich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B259	46	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC		CC	TT	CT
B260	36	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B261	57	männlich	Nichtraucher	31	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B262	57	weiblich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B263	48	weiblich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B264	43	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	11	TT	GG	CC
B265	53	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B266	44	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B267	37	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	TT
B268	52	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B269	46	weiblich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B270	62	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B271	46	weiblich	Nichtraucher	25	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B272	45	männlich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B273	37	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B274	38	männlich	Nichtraucher	31	CC	TT	CC	11	CT	GT	CC
B275	42	männlich	Nichtraucher	23	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B276	38	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B277	48	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B278	55	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	23	TT	TT	CT
B279	38	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B280	42	männlich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	11	TT	TT	CC
B281	66	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B282	65	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B283	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B284	65	männlich	Raucher	28	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B285	43	weiblich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
B286	55	weiblich	Nichtraucher	24	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B287	46	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B288	40	männlich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B289	36	männlich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B290	42	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	22	CC	TT	TT
B291	63	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B292	66	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B293	43	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B294	51	männlich	Nichtraucher	24	CT	TT	CC	22	CT	GT	TT
B295	37	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B296	40	männlich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	12	CT	GT	CT

B297	62	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	13	CT	GT	CT
B298	67	männlich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B299	43	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B300	49	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B301	59	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B302	49	männlich	Raucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B303	56	männlich	Raucher	20	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B304	42	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B305	35	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B306	44	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B307	47	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B308	40	männlich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B309	46	weiblich	Nichtraucher	20	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B310	37	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT		CC	TT	CT
B311	57	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B312	47	männlich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	22	TT	GG	TT
B313	61	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B314	56	weiblich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B315	43	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B316	57	weiblich	Nichtraucher	20	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B317	37	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B318	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	22	CC	TT	CC
B319	66	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B320	57	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B321	60	männlich	Nichtraucher	24	TT	TT	CC	12	TT	GG	CT
B322	40	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B323	54	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B324	36	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B325	58	männlich	Raucher	26	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B326	46	weiblich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B327	43	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B328	42	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B329	43	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B330	64	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B331	45	männlich	Raucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B332	38	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B333	63	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B334	59	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B335	61	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B336	61	männlich	Nichtraucher	24	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B337	48	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B338	40	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B339	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B340	41	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B341	65	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	13	CT	GT	CC
B342	43	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B343	61	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B344	68	männlich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
B345	40	weiblich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B346	44	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC

B347	38	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B348	42	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B349	37	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B350	53	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B351	59	männlich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B352	49	weiblich	Nichtraucher	27	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
B353	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B354	54	männlich	Raucher	20	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B355	43	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT		CC	TT	CT
B356	49	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B357	37	männlich	Raucher	26	TT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B358	38	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B359	54	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B360	40	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B361	39	weiblich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	22	CT	GT	TT
B362	56	weiblich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B363	36	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B364	41	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B365	41	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B366	52	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	GT	CT
B367	41	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B368	52	männlich	Raucher	27	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B369	49	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B370	46	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B371	46	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B372	48	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B373	41	männlich	Nichtraucher	31	TT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B374	39	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	22	CC	TT	TT
B375	41	männlich	Raucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B376	66	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT		CC	TT	CC
B377	60	männlich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B378	55	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B379	49	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B380	48	männlich	Nichtraucher	27	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B381	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B382	36	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B383	48	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B384	47	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B385	43	männlich	Raucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B386	48	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B387	41	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	12	CC	GT	CT
B388	36	männlich	Raucher	27	CT	TT	CT	11	CT	GT	CC
B389	37	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B390	45	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	TT	GT	CC
B391	43	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B392	44	männlich	Nichtraucher	29	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B393	49	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B394	39	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B395	47	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B396	45	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC

B397	36	weiblich	Nichtraucher	28							
B398	46	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B399	58	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B400	42	männlich	Nichtraucher	31	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B401	58	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B402	46	weiblich	Raucher	21	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B403	64	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT		CT	GT	
B404	56	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT		CT	GT	CT
B405	37	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B406	37	männlich	Nichtraucher	31	CC						
B407	36	männlich	Raucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B408	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	11	CT	GT	CT
B409	35	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CC
B410	35	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B411	45	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B412	35	weiblich	Nichtraucher	28							
B413	35	männlich	Raucher	29	CC	CT	CT	12	CC	TT	
B414	53	männlich	Raucher	31	CC	CC	TT	11	CT	GT	CT
B415	46	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B416	39	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B417	39	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	22	TT	GG	CC
B418	37	männlich	Raucher	24	CC	CC	TT	22	CC	TT	TT
B419	46	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B420	41	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B421	44	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B422	54	männlich	Nichtraucher	21	CC	CT	CT	11	CC	TT	CT
B423	44	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B424	45	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	13	TT	GG	CC
B425	43	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11			
B426	55	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B427	55	männlich	Raucher	29	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B428	40	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B429	44	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B430	62	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	11	CT	GT	CC
B431	35	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B432	39	männlich	Raucher	20	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B433	56	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	22	CT	GT	TT
B434	37	weiblich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12			
B435	38	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B436	51	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B437	39	weiblich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B438	50	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	TT
B439	63	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B440	45	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B441	61	männlich	Raucher	26	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B442	68	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B443	41	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B444	42	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B445	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B446	37	männlich	Nichtraucher	28	TT	TT	CC		CT	GT	TT

B447	43	männlich	Nichtraucher	25	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B448	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B449	35	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B450	58	männlich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B451	59	männlich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B452	63	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	TT	12	CT	GT	TT
B453	37	männlich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B454	45	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B455	35	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	TT	11	CC	TT	CC
B456	49	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B457	35	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	12	CT	TT	CT
B458	42	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B459	47	weiblich	Nichtraucher	19	CC	CT	CT	23	CT	GT	CT
B460	57	männlich	Raucher	30							
B461	63	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B462	38	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CT	GT	CT
B463	59	männlich	Nichtraucher	23	CC	TT	CC	23	CC	TT	CC
B464	49	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B465	51	männlich	Nichtraucher	20							
B466	43	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B467	64	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B468	60	männlich	Nichtraucher	29	CC	TT	CC	22	CT	GT	TT
B469	55	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B470	37	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CC	GG	CT
B471	47	männlich	Raucher	30	TT	CC	TT	13	CT	GT	CC
B472	47	männlich	Raucher	29	CT	CT	CT	12	CC	GG	CT
B473	52	männlich	Raucher	28	-	CC		-			
B474	37	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	22	CC	TT	TT
B475	53	männlich	Raucher	20	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B476	40	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B477	44	männlich	Nichtraucher	25	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B478	46	weiblich	Raucher	25	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B479	36	männlich	Raucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B480	41	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B481	40	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B482	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B483	41	männlich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B484	57	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B485	46	männlich	Nichtraucher	24	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B486	42	männlich	Nichtraucher	28	TT	CT	CT	22	TT	GG	TT
B487	35	männlich	Raucher	32	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B488	36	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B489	44	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B490	43	weiblich	Raucher	25	TT	CC	TT	12	TT	GG	CT
B491	64	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CT	CT	22	CT	GT	TT
B492	52	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B493	36	männlich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B494	37	männlich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B495	39	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B496	56	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC

B497	40	weiblich	Raucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B498	36	männlich	Raucher	28	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B499	58	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B500	46	männlich	Raucher	27	CT	CC	TT	13	CT	GT	CC
B501	38	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B502	40	männlich	Raucher	31	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B503	42	männlich	Nichtraucher	27	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B504	48	männlich	Nichtraucher	31	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B505	63	weiblich	Raucher	30	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B506	49	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B507	63	männlich	Nichtraucher	27	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B508	40	männlich	Nichtraucher	31	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B509	54	männlich	Raucher	25	CC	CC	TT	11	CC	GT	CC
B510	62	männlich	Nichtraucher	23	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B511	48	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B512	43	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B513	37	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B514	35	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B515	36	männlich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B516	45	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B517	48	männlich	Raucher	27	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B518	42	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B519	46	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B520	37	weiblich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B521	46	männlich	Nichtraucher	25	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B522	52	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B523	38	männlich	Nichtraucher	25	TT	TT	CC	12	TT	GG	CT
B524	40	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B525	45	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B526	37	weiblich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B527	60	männlich	Raucher	28	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B528	41	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B529	41	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B530	42	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B531	39	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
B532	51	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B533	36	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B534	36	männlich	Raucher	31	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B535	54	weiblich	Nichtraucher	20	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B536	38	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B537	47	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	13	TT	GG	CC
B538	44	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B539	41	weiblich	Raucher	30	CC	CT	CT	11	TT	GG	CC
B540	44	männlich	Raucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B541	51	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B542	42	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	TT	GG	CC
B543	39	männlich	Nichtraucher	32	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B544	41	weiblich	Nichtraucher	26	CT	TT	CC	22	CT	GT	TT
B545	48	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B546	55	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC

B547	40	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B548	46	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B549	48	weiblich	Nichtraucher	26	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
B550	50	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B551	38	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B552	38	männlich	Raucher	28	CC	TT	CC	11	CT	GT	CC
B553			Nichtraucher		CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B554	35	männlich	Raucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B555	40	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B556	59	männlich	Nichtraucher	25	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B557	46	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B558	65	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B559	48	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B560	46	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B561	40	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B562	66	männlich	Nichtraucher	23	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B563	48	männlich	Nichtraucher	20	CC	TT	CC	12	CT	GT	CT
B564	67	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B565	54	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B566	51	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B567	65	männlich	Nichtraucher	21	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B568	35	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	TT	GG	CC
B569	65	männlich	Nichtraucher	22	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B570	52	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B571	59	männlich	Nichtraucher	21	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
B572	38	weiblich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B573	39	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B574	47	weiblich	Raucher	26	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B575	65	weiblich	Nichtraucher	20	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B576	31	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	GG	CC
B577	54	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B578	39	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B579	40	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B580	53	männlich	Raucher	22	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B581	62	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B582	51	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B583	35	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B584	47	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B585	47	weiblich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B586	49	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B587	59	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B588	33	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B589	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B590	45	männlich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B591	35	weiblich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B592	41	männlich	Nichtraucher	32	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B593	35	männlich	Nichtraucher	32	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B594	44	männlich	Raucher	25	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B595	37	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B596	49	männlich	Nichtraucher	25	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT

B597	46	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B598	50	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B599			Nichtraucher		TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B600	40	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B601	40	weiblich	Raucher	22	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B602	37	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B603	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B604	42	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B605	48	männlich	Raucher	25	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B606	65	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B607	38	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	11	CT	GT	CC
B608	39	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B609	56	weiblich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B610	52	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B611	38	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CC
B612	58	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B613	33	männlich	Nichtraucher	28							
B614											
B615	62	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B616	36	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B617	37	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B618	45	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B619	57	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B620	44	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B621	46	männlich	Raucher	27	TT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B622	43	weiblich	Raucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B623	63	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	33	CT	GT	CC
B624	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B625	48	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B626	41	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B627	48	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B628	39	weiblich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B629	36	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B630	57	männlich	Nichtraucher	27	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B631	34	männlich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B632	51	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B633	60	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B634	51	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B635	55	weiblich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B636	60	männlich	Nichtraucher	29	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B637	59	weiblich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B638	43	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B639	39	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B640	38	weiblich	Nichtraucher	27	CC	CT	TT	12	CT	GT	CT
B641	60	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B642	37	männlich	Nichtraucher	25	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B643	46	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B644	63	männlich	Raucher	27	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B645	60	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B646	43	männlich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC

B647	41	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B648	38	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B649	51	männlich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B650	64	männlich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B651	57	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B652	53	weiblich	Nichtraucher	28	CT	TT	CC	11	CT	GT	CC
B653	55	männlich	Nichtraucher	24	CT	CT	CT	12	TT	GG	CT
B654	37	weiblich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B655	37	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B656	51	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B657	46	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B658	48	weiblich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B659	45	männlich	Raucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B660	45	männlich	Raucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B661	39	weiblich	Raucher	30	CT	CT	CT	22	CT	GT	TT
B662	44	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	13	CT	GT	CC
B663	43	weiblich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B664	41	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B665	38	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B666	62	männlich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B667	43	männlich	Raucher	29	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B668	45	weiblich	Nichtraucher	25	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B669	37	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	TT	12	CT	GT	CT
B670	42	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B671	40	männlich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B672	42	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B673	32	männlich	Raucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B674	35	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B675	54	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B676	40	weiblich	Nichtraucher	26	CC		TT				
B677	66	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B678	43	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B679					CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B680	56	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B681	45	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B682	57	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B683	47	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B684	38	weiblich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B685	35	männlich	Raucher	29	CC	CC	TT		CC	TT	CT
B686					CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B687	50	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B688	46	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B689	47	männlich	Nichtraucher	22	CC	CC	TT	13	CC	TT	CC
B690	45	weiblich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B691	35	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B692	53	männlich	Nichtraucher	27	CC		TT				
B693	49	weiblich	Nichtraucher	28	CT	TT	CC	11	CT	GT	CC
B694	50	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B695	61	männlich	Raucher	29	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B696	37	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT

B697	40	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B698	51	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B699	46	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	12	CT	GT	CT
B700	61	männlich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B701	42	weiblich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B702	50	männlich	Nichtraucher	28	CC	TT	CC	12	TT	GG	CT
B703	37	männlich	Nichtraucher	27	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B704	36	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B705	34	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B706	37	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B707	54	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B708	60	weiblich	Nichtraucher	21	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B709	62	weiblich	Nichtraucher	24	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B710	67	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B711	43	weiblich	Raucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B712	37	männlich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B713	58	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	11	CT	GT	CC
B714	38	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B715	45	männlich	Nichtraucher	29	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B716	58	männlich	Nichtraucher	25	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B717	43	männlich	Nichtraucher	26	CC	TT	CC	22	CC	TT	TT
B718	36	weiblich	Nichtraucher	29	CT	CT	CT	22	CT	GT	TT
B719	58	weiblich	Nichtraucher	22	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B720	43	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B721	54	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B722	53	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B723	50	weiblich	Nichtraucher	25	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B724	39	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B725	55	männlich	Nichtraucher	26	CT	TT	CC	12	CT	GT	CT
B726	50	weiblich	Nichtraucher	27	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B727	38	männlich	Raucher	21	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B728	65	männlich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B729	42	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B730	55	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B731	51	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B732	43	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B733	50	männlich	Nichtraucher	28	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B734	45	männlich	Nichtraucher	32	CT	CC	TT	13	CT	GT	CC
B735	37	männlich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B736	47	männlich	Raucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B737	46	männlich	Raucher	28	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B738	41	männlich	Nichtraucher	31	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B739	43	männlich	Nichtraucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B740	42	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B741	43	männlich	Nichtraucher	32	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B742	36	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B743	51	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B744	55	männlich	Nichtraucher	22	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B745	64	männlich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B746	44	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT

B747	49	männlich	Raucher	21	TT	CC	TT	11	TT	GG	CC
B748	43	männlich	Nichtraucher	22	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B749	45	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B750	67	männlich	Nichtraucher	26	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B751	45	weiblich	Raucher	28	CC	CC	TT	11	CT	GT	CC
B752	38	weiblich	Nichtraucher	30	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B753	59	männlich	Nichtraucher	22	CC	TT	CC	11	CC	TT	CC
B754	40	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	11	CC	TT	CC
B755	51	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B756	34	männlich	Nichtraucher	27	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B757	42	männlich	Nichtraucher	30	CC	TT	CC	12	CC	TT	CT
B758	43	weiblich	Nichtraucher	28		CC	TT	11	CC	TT	CC
B759	39	männlich	Nichtraucher	26		CC	TT	11	CC	TT	CC
B760	61	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B761	50	weiblich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B762	41	männlich	Raucher	25	CT	CT	CT	12	CT	GT	CT
B763	40	männlich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B764	37	weiblich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B765	63	männlich		28	CT	CC	TT	11	CT	GT	CC
B766	58	männlich	Nichtraucher	27	CC	CT	CT	12	CC	TT	CT
B767	44	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B768	67	männlich	Nichtraucher	25	CT	CT	CT	11	TT	GG	CC
B769	46	weiblich	Nichtraucher	22	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B770	65	männlich	Raucher	30	CC	CT	CT	11	TT	GG	CC
B771	34	männlich	Nichtraucher	25	TT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B772	43	weiblich	Nichtraucher	30	TT	CT	CT	22	CT	GT	TT
B773	38	weiblich	Raucher	31	CC	TT	CC	12	TT	GG	CT
B774	52	männlich	Raucher	31	CC	CC	TT	12	CC	TT	CT
B775	42	weiblich	Raucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B776	37	männlich	Nichtraucher	29	CC	CT	CT	22	CC	TT	TT
B777	41	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B778	60	männlich	Raucher	25	TT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B779	66	männlich	Raucher	24	CC	TT	CC	11	TT	GG	CT
B780	44	männlich	Nichtraucher	22	CT	CT	CT	11	CC	TT	CC
B781	47	weiblich	Nichtraucher	28	CT	CT	CT	13	CT	GT	CC
B782	42	männlich	Nichtraucher	31	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B783	43	männlich	Nichtraucher	28	CT	CC	TT	11	CC	TT	CC
B784	42	männlich	Nichtraucher	29	CT	CC	TT	12	CT	GT	CT
B785	40	weiblich	Nichtraucher	26	CT	CT	CT	11	CT	GT	CC
B786	38	männlich	Nichtraucher	27	CC	CC	TT	22	CT	GT	TT
B787	45	männlich	Nichtraucher	25	CT	TT	CC	12	CC	TT	CT
B788	35	männlich	Nichtraucher	28	CC	CT	CT	12	CT	GT	CT
B789	44	weiblich	Nichtraucher	30	CC	CT	CT	22	CC	TT	CT
B790	42	männlich	Nichtraucher	26	CC	CC	TT	11	CC	TT	CC
B791	51	männlich	Nichtraucher	30	CT	CT	CT	12	CC	TT	CT
B792	65	männlich	Nichtraucher	31	CC	CC	TT	11	TT	GG	CC
B793	59	männlich	Nichtraucher	18							

## 11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Matthias Folwaczny für die Überlassung des Themas, seine große Hilfestellung und seine außerordentliche Geduld während der Entstehung meiner Arbeit.

Weiterhin bin ich Dr. Jürgen Glas und Laurian Tonenchi sehr dankbar, die mich in die Labortechnik eingeführt haben. Ohne deren Einsatzbereitschaft die Durchführung des experimentellen Teils für mich so nicht möglich gewesen wäre.

Thomas Obermeier danke ich sehr für seine Unterstützung bei Fragen zur Textverarbeitung.

Bei meinem Kollegen Vasilis Manolis bedanke ich mich für die freundschaftlichen und kritischen Diskussionen sowie die Motivation zum Durchhalten in Phasen des Stillstandes.

In besonderer Weise danke ich Julia Mayer für die persönliche Unterstützung und das Korrekturlesen meines Manuskriptes.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen.